

Metoder för tidig fosterdiagnostik

En systematisk litteraturöversikt

December 2006



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) är en statlig myndighet som utvärderar sjukvårdens metoder. SBU analyserar nytta och kostnader för olika medicinska metoder och jämför vetenskapens ståndpunkt med svensk vårdpraxis. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas. Välkommen att besöka SBU:s hemsida, www.sbu.se.

SBU ger ut tre serier av rapporter. I den första serien presenteras utvärderingar som utförts av SBU:s projektgrupper. Dessa utvärderingar åtföljs alltid av en sammanfattning och slutsatser fastställda av SBU:s styrelse och råd. Denna rapportserie ges ut med gula omslag. I den andra serien, med vita omslag, presenteras aktuella kunskaper inom något område av sjukvården där behov av utvärdering kan föreligga. Den tredje serien, Alert-rapporterna, avser tidiga bedömningar av nya metoder inom hälso- och sjukvården.

Denna rapport (nr 182) kan beställas från:

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm
Besöksadress: Tyrgatan 7
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
Internet: www.sbu.se • E-post: info@sbu.se

Grafisk produktion av abc på mac
Rapportnr: 182 • ISBN 978-91-85413-13-3 • ISSN 1400-1403

Metoder för tidig fosterdiagnostik

En systematisk litteraturöversikt

Projektgrupp

Kerstin Nilsson (ordförande)	Ingemar Eckerlund (biträdande projektledare)
Viveka Alton (projektledare)	Susanne Eksell (projektassistent)
Ove Axelsson	Peter Lindgren
Hans Bokström	Rurik Löfmark
The-Hung Bui	Karel Maršál
Elizabeth	Sissel Saltvedt
Crang-Svalenius	Katarina Tunón
	Lil Valentin

Externa granskare

Ulf Kristoffersson	Ann Tabor
Tore Nilstun	Ulla Waldenström
Kjell Å Salvesen	

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering

The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

Innehåll

SBU:s sammanfattning och slutsatser	15
1. Inledning	47
Bakgrund	47
Avgränsningar	49
De etiska förutsättningarna	49
Tidig fosterdiagnostik som begrepp	50
Praxisstudie	51
Hälsoekonomiska aspekter	51
Samhällskontakter	51
Läsanvisningar	52
Referenser	53
2. Metodik för den systematiska litteraturgenomgången	55
Övergripande frågeställningar	55
Litteratursökning	56
Inklusionskriterier	56
Kvalitetsbedömning	59
Evidensstyrka	63
Referenser	64
3. Resultat av litteraturgenomgången	65
3.1 Metoder för att upptäcka kromosomavvikelser	67
3.1.1 Mätning av nackuppkläring	67
Slutsatser	67
Bakgrund	68
Metod	70
Resultat	70
Prenatal upptäckt av Downs syndrom och andel testpositiva med nackuppkläringsscreening	70
Prenatal upptäckt av Downs syndrom och andel testpositiva med screening baserad på kvinnans ålder	72
Prenatal upptäckt av andra kromosomavvikelser än Downs syndrom	73

Utfall för foster med ökad nackupplarning och normala kromosomer	73
Effekt av införd screening på antal födda med Downs syndrom och på frekvensen invasiva test i populationen	74
Diskussion	75
Kunskapsluckor	78
Tabeller	80
Referenser	107
3.1.2 Undersökning av fostrets näsben som screeningmetod för Downs syndrom	113
Slutsatser	113
Bakgrund	114
Metod	115
Resultat	115
Sensitivitet för upptäckt av Downs syndrom och andel testpositiva med näsbensbedömning	115
Sensitivitet för upptäckt av andra kromosomavvikelser	117
Möjligheten att bedöma näsbenet vid ultraljuds- undersökning i första respektive andra trimestern	117
Reproducerbarheten av näsbensundersökning	117
Diskussion	118
Kunskapsluckor	118
Tabeller	120
Referenser	136
3.1.3 Dopplerultraljudsundersökningar för identifiering av kromosomala avvikelser	139
Slutsatser	139
Bakgrund	139
Metod	140
Resultat	140
Diskussion	141
Kunskapsluckor	142
Tabeller	144
Referenser	156

3.1.4	Ultraljudsmarkörer ("soft markers") i andra trimestern	159
	Slutsatser	159
	Bakgrund	159
	Metod	160
	Resultat	162
	Plexus koroideuscystor	163
	Tjockt nackskinn	165
	Ekogent hjärtfokus	166
	Hyperekogen tarm	168
	Vidgade njurbäcken	169
	Kort överarmsben	170
	Kort lårben	172
	Övriga ultraljudsmarkörer	173
	Kommentar – riskberäkning för kromosomavvikelse baserat på ultraljudsmarkörer	174
	Kunskapsluckor	175
	Tabeller	178
	Referenser	236
3.1.5	Serumscreening för Downs syndrom i andra trimestern	241
	Slutsatser	241
	Bakgrund	241
	Metod	243
	Resultat	243
	Diskussion	246
	Tabeller	250
	Referenser	266
3.1.6	Kombinerat test i första trimestern	271
	Slutsatser	271
	Bakgrund	271
	Kombinerat test	272
	Integrerat test	272
	Serumintegrerat test	272
	Sekventiellt test	272
	Riskberoende tvåstegstest ("contingent testing")	273
	Metod	273
	Resultat	274
	Diskussion	276
	Kunskapsluckor	279

Tabeller	280
Referenser	290
3.1.7 Genetisk diagnostik med snabb FISH och QF-PCR	293
Slutsatser	293
Bakgrund	293
Metod	294
Resultat	294
Kromosomanalys av fostervattenprov	294
Kromosomanalys av moderkaksprov	295
Interfas (snabb) FISH-analys för numeriska kromosomavvikelser	296
QF-PCR-analys för numeriska kromosomavvikelser	296
Andra analysmetoder för kromosomanalys	297
Diskussion	297
Kunskapsluckor	299
Tabeller	300
Referenser	312
3.2 Metoder för att upptäcka strukturella missbildningar	317
3.2.1 Ultraljudsdiagnostik av medfödda strukturella missbildningar	317
Slutsatser	317
Bakgrund	318
Metod	319
Resultat	319
Diskussion	320
Kunskapsluckor	322
Tabeller	324
Referenser	330
3.2.2 Ultraljudsdiagnostik av medfödda hjärtfel	333
Slutsatser	333
Bakgrund	334
Metod	335
Resultat	335
Diskussion	340

Kunskapsluckor	343
Tabeller	344
Referenser	374
3.2.3 Magnetisk resonanstomografi (MR) för fosterdiagnostik	379
Slutsatser	379
Bakgrund	379
Metod	380
Resultat	380
Diskussion	384
Kunskapsluckor	385
Tabeller	386
Referenser	422
3.2.4 Tredimensionellt ultraljud (3D-ultraljud) för fosterdiagnostik	425
Slutsatser	425
Bakgrund	425
Metod	426
Resultat	426
Diskussion	429
Kunskapsluckor	430
Tabeller	432
Referenser	434
3.3 Säkerhetsaspekter	437
3.3.2 Säkerhetsaspekter avseende bildgivande tekniker	437
Slutsatser	437
Bakgrund	438
Metod	442
Resultat	443
Kunskapsluckor	450
Tabeller	452
Referenser	464
3.3.2 Invasiv diagnostik	467
Slutsatser	467

Bakgrund	467
Metod	468
Resultat	468
Diskussion	472
Kunskapsluckor	472
Tabeller	474
Referenser	486
3.4 Hälsoekonomiska aspekter	487
Slutsatser	487
Bakgrund	487
Resultat	488
Metoder för att upptäcka kromosomavvikelser	488
Metoder för att upptäcka strukturella förändringar	493
Övriga metoder	494
Diskussion	495
Kunskapsluckor	495
Tabeller	496
Referenser	508
3.5 Etiska, sociala och psykologiska aspekter	511
Slutsatser	511
Bakgrund	513
Metod	515
Resultat	515
Information, kunskap, beslutsfattande och attityder	516
Psykologiska aspekter	524
Tabeller	528
Referenser	552
3.6 Kvalitetssäkring	557
Slutsatser	557
Bakgrund	559
Metod	560
Resultat	561
Diskussion	569
Kunskapsluckor	572
Referenser	573

4. Praxisstudie avseende användandet av tidig fosterdiagnostik	577
Bakgrund	577
Metod	578
Resultat	579
Diskussion	587
Referenser	590
5. Konsekvensanalys av tänkbara praxisförändringar	591
Bakgrund	591
Vilka praxisförändringar kan förväntas?	591
Konsekvenser av ändrad praxis	592
Medicinska konsekvenser	592
Etiska, sociala och psykologiska konsekvenser	593
Ekonomiska konsekvenser	593
Diskussion	595
Tabell	596
6. Samhällskontakter	599
Bakgrund	599
Metod	599
Resultat	599
Diskussion	601
7. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv	603
Projektgrupp	603
Externa granskare	604
Bindningar och jäv	605
Bilaga 1. Sökstrategier	607
Bilaga 2. Granskningsmallar (tabelleringsformulär inklusive checklistor)	629
Bilaga 3. Metodologiska termer och begrepp	637
Bilaga 4. Ordlista	643

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU:s sammanfattning och slutsatser

I denna rapport presenteras det vetenskapliga underlaget för de metoder som idag används, eller är på väg att tas i bruk, för att identifiera kromosomavvikelser och strukturella missbildningar hos foster under tidig graviditet. Medicinska, sociala, psykologiska, etiska och hälsoekonomiska aspekter samt kvalitetssäkrings- och säkerhetsaspekter har analyserats.

I nedanstående sammanfattning redovisas kortfattat utgångspunkten för varje kapitel, samt de viktigaste slutsatserna i respektive kapitel.

Sammanfattningen inleds med SBU:s sammanfattande slutsatser utifrån rapportens övergripande frågeställningar.

Slutsatser

- Kombinerat test, dvs nackupplärningsmätning med ultraljud och biokemisk serumundersökning i tidig graviditet (10–14 graviditetsveckor) i kombination med moderns ålder, är den kliniskt utvärderade metod för att bedöma sannolikheten för Downs syndrom hos fostret som ger den bästa avvägningen mellan andelen identifierade fall och andelen falskt positiva testresultat. (Evidensstyrka 1)
- Biokemisk serumundersökning med fyra markörer är den kliniskt utvärderade metod för att bedöma sannolikheten för Downs syndrom hos fostret som i andra trimestern ger den bästa avvägningen mellan andelen identifierade fall och andelen falskt positiva testresultat. (Evidensstyrka 1)
- Alla de metoder för bedömning av sannolikheten för att fostret har Downs syndrom som utvärderats i denna rapport och som är studerade i klinisk praxis (nackupplärningsmätning, serumundersökning

i andra trimestern och kombinerat test) ger en bättre avvägning mellan andelen prenatalt identifierade fall och andelen falskt positiva testresultat än sannolikhetsbedömning baserad enbart på moderns ålder. Det innebär att färre fostervattenprov/moderkaksprov behöver utföras per prenatalt upptäckt fall av Downs syndrom om dessa metoder används jämfört med om moderns ålder används som kriterium för fostervattenprov/moderkaksprov. (Evidensstyrka 1)

- ❑ Analysmetoderna interfase (snabb) fluorescent in situ hybridisering (FISH) och kvantitativ fluorescent polymerkedjereaktion (QF-PCR) har väsentligen samma träffsäkerhet som en fullständig kromosomanalys för fosterdiagnostik av numeriska kromosomavvikelser av kromosom 13, 18, 21 samt könskromosomerna. (Evidensstyrka 1)
- ❑ Det finns en kvarstående sannolikhet för kromosomavvikelse vid normalt utfall av interfase (snabb) FISH respektive QF-PCR vid fosterdiagnostik. I totalt cirka 0,9 procent av alla fostervattenprov/moderkaksprov finns en kromosomavvikelse som inte upptäcks av snabb FISH eller QF-PCR. Motsvarande siffra för kromosomavvikelser av klinisk betydelse är 0,4 procent. (Evidensstyrka 1)
- ❑ Sannolikt upptäcks färre medfödda missbildningar inklusive hjärtfel när rutinultraljudsundersökning utförs vid 12 istället för vid 18 graviditetsveckor. Det gäller även om 12-veckorsundersökningen inkluderar nackuppklärningsmätning och om ökad nackuppkläring eller ökad risk för kromosomavvikelse enligt nackuppkläring utgör indikation för utvidgad anatomigranskning/fosterhjärtundersökning vid 18–22 graviditetsveckor. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för en säker slutsats.
- ❑ Negativa effekter på barn av ultraljudsexponering i livmodern under andra trimestern har inte kunnat påvisas beträffande tillväxt, neurologisk och kognitiv utveckling, språkutveckling, syn och hörsel. Inget samband har påvisats mellan ultraljud under graviditeten och maligna sjukdomar hos barn. (Evidensstyrka 1)

- ❑ Skillnad i förekomst av ”icke-högerhänthet” (vänsterhänthet eller avsaknad av tydlig preferens) har i en metaanalys av tillgängliga randomiserade studier inte påvisats mellan grupper randomiserade till ultraljud under fosterlivet och kontrollgrupper. Vid analys av subgrupper och i två svenska registerstudier har hos pojkar ett samband visats mellan ultraljudsexponering i fosterlivet och ”icke-högerhänthet” men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att göra en säker bedömning.
- ❑ Alla invasiva test (fostervattenprov eller moderkaksprov) medför ökad risk för graviditetsförlust. Den bästa tillgängliga skattningen av riskökning gäller graviditetsförlust efter sent fostervattenprov (≥ 15 fullbordade graviditetsveckor) och anger en ökning på 1 procentenhet. Merparten av dessa graviditetsförluster utgörs av missfall. (Evidensstyrka 2)
- ❑ Kvinnor föredrar individuell information framför information i grupp. Audio- eller videoinformation ger något bättre kunskap och förståelse än brev och broschyrer. Informationen till kvinnan före undersökningen visar dock brister i de flesta studier. Kvinnornas kunskaper är inte tillräckliga för att fatta ett välgrundat beslut om att genomgå undersökning. Kunskapsbristerna gäller främst målet med undersökningen samt vad resultatet kan leda till. Speciellt svårt är det att förstå att mätning av nackuppkläring med ultraljud och bedömning av markörer utgör led i en sannolikhetsbedömning och inte en definitiv diagnos. (Evidensstyrka 1)
- ❑ De flesta kvinnor önskar tidiga besked och föredrar screening i första trimestern. (Evidensstyrka 1)
- ❑ Ökad kunskap ökar inte kvinnans oro. Information som behövs för att minska stress och oro bör förmedlas på samma sätt som inför andra medicinska ingrepp. Ökad oro inför undersökning, i väntan på besked eller efter information om ökad risk eller skada är en naturlig reaktion hos kvinnan/paret. (Evidensstyrka 1)

Faktaruta 1 Bevisvärde och evidensstyrka.

Bevisvärdet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan uttrycker det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats.

Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 1 stöds av minst två studier med högt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 2 stöds av minst en studie med högt bevisvärde och två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 3 stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Otillräckligt vetenskapligt underlag

När det saknas studier som uppfyller kraven på bevisvärde, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt för att dra slutsatser.

Motsägande vetenskapligt underlag

När det finns olika studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat går isär, anges det vetenskapliga underlaget som motsägande och inga slutsatser kan dras.

Sammanfattning

Inledning

I SBU-rapporten ”Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet”, publicerad 1998, var en av de viktigare slutsatserna att det vetenskapliga underlaget talade för att fosterdiagnostik borde vara en del av den rutinmässigt erbjudna ultraljudsundersökningen under tidig graviditet, samt att de etiska, organisatoriska och utbildningsmässiga konsekvenserna i sammanhanget borde utredas.

Den efterföljande konsensuskonferensen om fosterdiagnostik som anordnades år 2001 av Landstingsförbundet, Socialstyrelsen och Vetenskapsrådet utmynnade i slutsatsen att ”Fosterdiagnostik ska, efter det att översiktlig information givits till alla gravida, uppfattas som ett erbjudande till de kvinnor/par som önskar undersökning”.

Sedan den förra SBU-rapporten utkom har flertalet kvinnokliniker infört fosterdiagnostik inom ramen för rutinmässig ultraljudsundersökning (RUL) under graviditeten. Samtidigt har en betydande teknisk utveckling skett, med tillkomst av nya undersökningsmetoder. Det har därför bedömts angeläget att uppdatera SBU-rapporten avseende ultraljudsundersökning för fosterdiagnostik, samt att vidga utvärderingen till att omfatta även andra metoder som används för tidig fosterdiagnostik, såsom biokemisk analys av blodprover (serumscreening) och kromosomanalys.

Den aktuella rapporten utgör en systematisk litteraturgenomgång i syfte att klargöra det vetenskapliga underlaget för de metoder som idag används eller är på väg att introduceras inom tidig fosterdiagnostik för att identifiera kromosomavvikelser och strukturella fostermissbildningar. Medicinska, sociala, psykologiska, etiska och hälsoekonomiska aspekter samt säkerhets- och kvalitetssäkringsaspekter har analyserats.

Parallellt med litteraturgenomgången har en praxisstudie genomförts vid landets förlossningskliniker och mödrahälsovårdsenheter i syfte att kartlägga hur tidig fosterdiagnostik bedrivs i klinisk praxis.

Rapporten avslutas med en konsekvensanalys avseende tänkbara praxisförändringar utifrån rapportens slutsatser.

Under tiden för det aktuella projektet har riksdagen antagit ”Lagen om genetisk integritet m m” (2006:351). I Kapitel 4, §1, fastställs formerna för fosterdiagnostik enligt följande: ”Alla gravida skall erbjudas en allmän information om fosterdiagnostik. En gravid kvinna som har en medicinskt konstaterad förhöjd risk att föda ett skadat barn skall erbjudas ytterligare information om genetisk fosterdiagnostik”.

I det kommande arbetet med att utforma hur tidig fosterdiagnostik bör bedrivas i Sverige är rapporten avsedd att utgöra ett kunskapsunderlag för vårdens beslutsfattare.

De etiska förutsättningarna

Det övergripande syftet med tidig fosterdiagnostik är att förebygga och minska lidande. Blivande föräldrar erbjuds, om de så önskar, undersökning av fostret i tidig graviditet i syfte att upptäcka kromosomavvikelse eller missbildningar. Den fosterdiagnostiska undersökningen kan, om den utfaller normalt, bidra till att minska den oro som vissa föräldrar känner inför graviditeten, men innebär också att de blivande föräldrarna kan komma att ställas inför svåra frågeställningar och val om avvikelser identifieras.

Alla överväganden kring fosterdiagnostik rymmer komplexa etiska ställningstaganden, som berör flera intressenter. Det finns ett stort behov av att dessa frågor diskuteras brett i samhället, med respekt för de skilda synsätt som kan föreligga och med medvetenhet om att vår kunskap inom många områden är bristfällig. Detta gäller inte minst vad det betyder att leva med olika grader av funktionsnedsättning.

Den etiska analysen i rapporten har syftat till att identifiera och analysera de etiska frågeställningar som är relaterade till de metoder för fosterdiagnostik som granskats i rapporten.

Projektgruppen har under arbetet haft möten för informationsutbyte med företrädare för Statens medicinsk-etiska råd (SMER), som samtidigt har genomfört en övergripande analys angående etik och fosterdiagnostik.

Information samt inbjudan att lämna synpunkter har under projektet lämnats till berörda grupper i samhället via mödrahälsovårdscentralerna och Handikappförbundens samarbetsorgan.

Tidig fosterdiagnostik som begrepp

I enlighet med vedertagen nomenklatur används i denna rapport begreppet *tidig fosterdiagnostik* som sammanfattande term. Här innefattas dels undersökningar som erbjuds gravida kvinnor för att bedöma sannolikheten för kromosomavvikelse eller fostermissbildning (screening), dels undersökningar som genomförs för att fastställa om kromosomavvikelse eller fostermissbildning föreligger (diagnostik).

Med kromosomavvikelse avses dels förändringar i antalet hela kromosomer (numeriska kromosomavvikelser), dels förlust eller förändring av delar av kromosomer (strukturella kromosomavvikelser). Med strukturella missbildningar avses missbildning i fosterorganen, med eller utan samtidig kromosomavvikelse.

Med tidig fosterdiagnostik avses undersökningar som utförs under den första delen av graviditeten, före 22 fullbordade graviditetsveckor.

Metodik

Följande frågeställningar uppställdes för den systematiska litteraturläsningen:

- Vilken diagnostisk träffsäkerhet ("accuracy") har de metoder som används vid tidig fosterdiagnostik för att påvisa kromosomavvikelser respektive strukturella missbildningar?

- Vilka risker finns dokumenterade med de använda metoderna?
 - för den gravida kvinnan?
 - för fostret?
- Vilken kunskap finns om de olika metodernas kostnadseffektivitet?
- Vilka etiska aspekter bör beaktas i samband med användande av de utvärderade metoderna för fosterdiagnostik?
- Vilken kunskap finns angående hur information till samhället/blivande föräldrar rörande fosterdiagnostik bör utformas?
- Vilken kunskap finns avseende de psykologiska aspekterna på att genomgå fosterdiagnostik?
- Vilken kvalitetssäkring finns för de olika metoderna?

Följande områden tas *inte* upp i rapporten:

- Diagnostiska undersökningar som utförs i sen graviditet till följd av riktad misstanke om sjukdom.
- Diagnostik av ovanliga genetiska/metabola sjukdomar vid riktad misstanke på grundval av ärftlighet, tidigare sjukt barn m m.
- Preimplantatorisk genetisk diagnostik.

Den aktuella rapporten har inte heller till syfte att upprepa SBU:s tidigare utvärdering avseende värdet av rutinmässig ultraljudsdiagnostik för att fastställa graviditetens längd eller antal foster. Det är frågor som besvarats i den förra rapporten.

Sökning, granskning och kvalitetsbedömning av litteraturen

Litteraturen har sökts i elektroniska databaser som Cochrane Library och PubMed/Medline. Hälsoekonomiska studier har även sökts i databasen National Health Service Economic Evaluation Database (NHSEED). Referenslistor har granskats och projektmedlemmarna har bevakat aktuella forskningsområden. Utifrån i förväg uppställda kriterier utvaldes och kvalitetsgranskades den funna litteraturen systematiskt. Randomiserade studier har granskats utifrån de kriterier som används av SBU. För studier avseende diagnostisk träffsäkerhet har QUADAS-instrumentet (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy included in Systematic reviews) använts och kvalitetsbedömning gjorts utifrån uppställda kriterier. För hälsoekonomiska studier uppställdes kriterierna att de skulle omfatta såväl kostnader som diagnostisk träffsäkerhet, samt att de skulle vara relevanta för svenska förhållanden och innehålla jämförelser med bästa alternativet. Kvalitetsbedömning utfördes med hjälp av SBU:s checklista för hälsoekonomiska studier. För kvalitativa studier har ett särskilt granskningsinstrument som tagits fram för tidigare SBU-projekt använts. SBU:s system för fastställande av evidensstyrka har använts.

Resultatmått

I denna rapport har vi valt att redovisa de analyserade metodernas *diagnostiska träffsäkerhet* som *sensitivitet* samt något av måtten *specificitet*, *andelen positiva testresultat* eller *andelen falskt positiva testresultat* beroende på vilket mått som vanligen rapporteras i den aktuella litteraturen. Vid screening, där antalet friska vida överstiger antalet sjuka, kommer andelen testpositiva till största delen att utgöras av falskt positiva testresultat. I de aktuella studierna ligger andelen testpositiva och andelen falskt positiva oftast mycket nära varandra. Andelen testpositiva ger besked om den andel av alla undersökta foster där vidare utredning kan bli aktuell, och ger viktig information då den övervägande delen av dessa således utgörs av falskt positiva testresultat.

Nedan anges hur de olika måtten beräknats i rapporten. För de allmänna definitionerna hänvisas till Bilaga 3 ”Metodologiska termer och begrepp” i rapporten.

Sensitiviteten har beräknats som den andel av alla undersökta foster med faktiska kromosomavvikelser respektive strukturella missbildningar där testmetoden utfallit med ett positivt resultat.

Specificiteten har beräknats som andelen av alla undersökta foster utan några kromosomavvikelser respektive strukturella missbildningar där testmetoden utfallit med ett negativt resultat.

Andelen positiva testresultat har beräknats som andelen av alla undersökta foster där testmetoden utfallit positivt.

Andelen falskt positiva testresultat eller ”false positive rate” (FPR) har beräknats som den andel av alla undersökta friska foster där kromosomavvikelser eller strukturella fostermissbildningar felaktigt misstänkts. Andelen falskt positiva testresultat (FPR) kan också räknas ut från specificiteten och vice versa ($FPR = 1 - \text{specificiteten}$).

För studier avseende *risker* användes följande resultatmått: graviditetsförlust (innefattande missfall, graviditetsavbrytanden och fosterdöd), blödning, för tidig vattenavgång, andra graviditetskomplikationer, foster-skada eller annan fosterpåverkan.

För frågeställningar rörande *etiska, sociala och psykologiska* aspekter har information, kunskap, beslut, attityder samt oro och eventuell påverkan på anknytningsprocessen utgjort resultatmått.

För definition av metodologiska termer och begrepp hänvisas till Bilaga 3 i rapporten. Det bör observeras att begreppet risk i detta sammanhang används i betydelsen sannolikhet.

Resultat av litteraturgranskningen

Resultaten redovisas enligt följande indelning: metoder för att upptäcka kromosomavvikelser, metoder för att upptäcka strukturella missbildningar, säkerhetsaspekter, hälsoekonomi, etiska, sociala och psykologiska aspekter samt kvalitetssäkring.

Metoder för att upptäcka kromosomavvikelser

Sannolikheten för vissa kromosomavvikelser (trisomier) ökar med kvinnans ålder vid graviditeten. Kromosomavvikelser kan vara förenade med utvecklingsstörningar och medfödda missbildningar, men det finns en stor variation i hur detta kommer till uttryck. Kromosomavvikelser hos fostret ökar också risken för missfall eller fosterdöd.

Den vanligaste kromosomavvikelsen av klinisk betydelse hos födda barn är Downs syndrom, som förekommer hos 1 av 700 nyfödda barn. Downs syndrom beror på att det finns en extra kromosom nummer 21 eller del av en extra kromosom nummer 21 i cellerna.

Kromosomavvikelser kan diagnostiseras genom fostervattenprov (amniocentes) eller moderkaksprov (korionvillibiopsi) som gemensamt brukar kallas för invasiv fosterdiagnostik. Invasiv fosterdiagnostik har hittills erbjudits kvinnor över en viss ålder, eller där andra omständigheter förelegat, t ex tidigare graviditet där fostret haft kromosomavvikelse, eller vid ökad oro. Invasiv fosterdiagnostik är förenad med ökad risk för missfall. Om kvinnans ålder vid graviditeten används som kriterium för att utföra fostervattenprov eller moderkaksprov, kommer det antal kvinnor som får missfall till följd av provtagningen att vara större än det antal kvinnor som via provtagningen får besked att fostret har Downs syndrom.

Under senare tid har därför icke-invasiva screeningsmetoder utvecklats för att identifiera foster med ökad sannolikhet för kromosomavvikelse. Målet med sådan screening är att bland de kvinnor som önskar få veta om fostret har en kromosomavvikelse identifiera så många fall av kromosomavvikelser som möjligt, samtidigt som så få kvinnor som möjligt ska behöva genomgå invasiv provtagning med åtföljande risk för missfall.

Ultraljudsmätning av nackupplärning hos foster som screeningsmetod för Downs syndrom

Mätning av nackupplärning innebär att en vätskespalt i fostrets nacke mäts med ultraljud vid ett tillfälle mellan cirka 10 och 14 graviditetsveckor. Metoden kräver hög förstöringsgrad, ultraljudsutrustning med hög upplösning och en standardiserad mätteknik.

Slutsatser

1. Sensitiviteten för nackupplärningsscreening för upptäckt av Downs syndrom i en allmän grupp gravida kvinnor som inte utvalts pga särskilda omständigheter (oselekterad population) varierar mellan 43 och 92 procent. (Evidensstyrka 1)
2. Andelen kvinnor som vid nackupplärningsscreening får besked om ökad risk (andelen positiva testresultat) för kromosomavvikelse är mindre än 5 procent i de flesta studier av oselekterade populationer. Till största delen kommer dessa att utgöras av falskt positiva testresultat. (Evidensstyrka 1)
3. Nackupplärningsscreening är effektivare än riskvärdering baserad på kvinnans ålder för upptäckt av Downs syndrom genom att förhållandet mellan sensitiviteten och andelen positiva testresultat är bättre. (Evidensstyrka 1)
4. Med nackupplärningsscreening minskar möjligen andelen kvinnor som genomgår invasiv provtagning för kromosomanalys jämfört med om ålder används som urvalskriterium, men det vetenskapliga underlaget medger ingen slutsats.
5. Ökad nackupplärning hos foster med normal eller okänd kromosomuppsättning innebär ökad risk för missbildning, och möjligen även för missfall. (Evidensstyrka 3)

Ultraljudsmätning av nackupplärning hos foster som screeningsmetod för andra kromosomavvikelser

Slutsats

1. Sensitiviteten för nackupplärningsscreening för upptäckt av andra kromosomavvikelser än Downs syndrom varierar i en oselekerad population mellan 33 och 92 procent. Andelen kvinnor som får besked om ökad risk (andelen positiva testresultat) är mindre än 5 procent. (Evidensstyrka 1)

Undersökning av fostrets näsben som screeningsmetod för Downs syndrom

Ultraljundsundersökning av fostrets näsben kan utföras i både första och andra trimestern. Undersökningen görs i profilbild. Avsaknad av synligt näsben anses vara associerat till den underutveckling av näsan som kan ses hos personer med Downs syndrom. Metoden, som är tekniskt svår att använda, är ännu inte fullständigt utvärderad och har inte testats i klinisk praxis.

Slutsatser

1. I oselekerade populationer varierar sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom mellan 0 och 58 procent och andelen positiva testresultat mellan 0,5 och 2,7 procent i första trimestern. (Evidensstyrka 1)
Kunskapsunderlag saknas för andra trimestern.
2. I högriskpopulationer varierar sensitiviteten mellan 48 och 69 procent och andelen positiva testresultat mellan 2,2 och 7,7 procent i första trimestern. (Evidensstyrka 2)
I andra trimestern varierar sensitiviteten mellan 28 och 62 procent och andelen positiva testresultat är cirka 3 procent. (Evidensstyrka 1)

Dopplerultraljundsundersökningar

Hos foster med avvikelse avseende kromosom 18 respektive 21, och hos foster med ökad nackupplärning har avvikelser i blodflödes hastighet rapporterats vid undersökning med dopplerultraljud i ductus venosus (en kärlstruktur som förbinder navelvenen med fostrets nedre hälven och det högra hjärtförmaket) och i trikuspidalisklaffen (klaffen mellan

hjärtats högra förmak och kammare). Detta har medfört att metoden diskuterats som screeningsmetod för kromosomavvikelser. Ännu finns dock endast ett fåtal studier, samtliga utförda vid högspecialiserade centra. Undersökningen är tekniskt svår att genomföra och kräver högt specialiserad kompetens.

Slutsatser

1. Avvikande dopplerultraljudsfynd är förenade med ökad förekomst av kromosomavvikelser och/eller hjärtmissbildning. (Evidensstyrka 2)
2. Det saknas vetenskapligt stöd för att använda dopplerultraljudsundersökningar under första trimestern som screeningsmetod för kromosomavvikelser och/eller hjärtfel.

Ultraljudsmarkörer ("soft markers") i andra trimestern

Vid ultraljudsundersökning av fostret granskas fosterorganens form och struktur (fostermorfologin). Frågan om så kallade ultraljudsmarkörer, dvs vissa ultraljudsmässigt avvikande morfologiska fynd kan associeras till kromosomavvikelser har huvudsakligen belysts i forskningssammanhang och är inte tillräckligt vetenskapligt utvärderad i klinisk praxis.

Slutsatser

1. Vissa ultraljudsmarkörer (tjockt nackskinn, ekogent hjärtfokus, hyper-ekogen tarm, kort överarmsben och kort lårben) är associerade till Downs syndrom. Förekomsten av plexus koroideuscystor är associerade till trisomi 18. (Evidensstyrka 3)
2. Förekomst av fler än en ultraljudsmarkör hos samma foster är associerat till en ökad sannolikhet för kromosomavvikelse. Sannolikheten ökar med antalet ultraljudsmarkörer. (Evidensstyrka 3)
3. Det saknas tillräckligt vetenskapligt underlag för att använda ultraljudsmarkörer som screeningsmetod för kromosomavvikelser.

Biokemisk analys (serumscreening) för Downs syndrom i andra trimestern

Ett samband mellan nivåer av biokemiska markörer i serum hos den gravida kvinnan och förekomst av Downs syndrom finns beskrivet sedan flera år i den vetenskapliga litteraturen. Biokemiska markörer används också i flera länder som screeningsmetod för Downs syndrom i första delen av andra trimestern (15–21 graviditetsveckor).

De vanligen använda kombinationerna av serummarkörer brukar benämnas:

- dubbeltest (alfa-fetoprotein + humant koriogonadotropin)
- trippeltest (alfa-fetoprotein + humant koriogonadotropin + okonjugerat östriol)
- kvadrupeltest (alfa-fetoprotein + humant koriogonadotropin + okonjugerat östriol + inhibin A).

I kombination med kvinnans ålder används dessa test för att bedöma sannolikheten för Downs syndrom.

Slutsatser

1. Sensitiviteten för upptäckt av kromosomavvikelser genom ett serumscreeningstest ökar ju fler markörer som används, från 62 procent för dubbeltest till 70 procent för trippeltest och 79 procent för kvadrupeltest, medan andelen falskt positiva resultat ökar successivt från drygt 5 procent för dubbeltest till drygt 7 procent för kvadrupeltest. (Evidensstyrka 1)
2. Kvadrupeltest sammanvägt med den gravida kvinnans ålder är för närvarande den screeningsstrategi för Downs syndrom i andra trimestern som ger bästa avvägningen mellan identifierade fall och falskt positiva resultat. (Evidensstyrka 1)

Kombinationer av ultraljud och biokemisk analys i första trimestern

Ett antal kombinationer av serummarkörer och ultraljudsundersökning har studerats för att bedöma sannolikheten för kromosomavvikelse. De serummarkörer som har bedömts ge den bästa diagnostiska träffsäkerheten i första trimestern är ”pregnancy-associated plasma protein-A” och fritt beta-humant koriongonadotropin. Med kombinerat test avses biokemisk analys av ovanstående serummarkörer i kombination med den gravida kvinnans ålder och nackuppklärningsmätning.

Slutsatser

1. Kombinerat test i första trimestern har i en högriskgrupp en sensitivitet för Downs syndrom som varierar mellan 85 och 100 procent då andelen testpositiva utgör 7 till 10 procent. I en oselektad population varierar sensitiviteten mellan 73 och 93 procent med 2 till 7 procenta positiva testresultat. (Evidensstyrka 1)
2. Kombinerat test i första trimestern har en sensitivitet för Downs syndrom som är jämförbar med eller högre än kvadrupeltest i andra trimestern. Vid samma sensitivitet har kombinerat test i första trimestern en lägre andel testpositiva resultat. (Evidensstyrka 1)
3. Kombinerat test i första trimestern har en högre sensitivitet för Downs syndrom än enbart nackuppklärningsmätning vid samma andel testpositiva resultat. (Evidensstyrka 1)
4. Frågan om kombinerat test leder till färre invasiva prov för kromosomanalys eller färre antal födda med Downs syndrom jämfört med dagens praxis med åldersbaserad screening kan för närvarande inte besvaras då det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Genetisk diagnostik

Kromosomanalys på odlade fostervattenceller har en mycket hög diagnostisk träffsäkerhet, 99,4 till 99,8 procent avseende kromosomavvikelse och utgör referensmetod vid invasiv fosterdiagnostik för kromosomavvikelse. Metoden tar 10 till 14 dagar i anspråk pga behovet av cellodling. Nyare snabbmetoder som interfase (snabb) fluorescent in situ

hybridisering (FISH) och kvantitativ fluorescent polymeraskedjereaktion (QF-PCR) kräver inte cellodling och kan ge svar inom en till två dagar. De kan användas för att diagnostisera avvikelser i antalet kromosomer vid de vanligaste kromosomavvikelserna, men kan i allmänhet inte upptäcka strukturella kromosomavvikelser. QF-PCR kräver färre fosterceller och är mindre arbetskrävande än FISH.

Slutsatser

1. Interfas (snabb) FISH-analys har väsentligen samma träffsäkerhet som fullständig kromosomanalys vid diagnostik av numeriska kromosomavvikelser av kromosom 13, 18, 21 samt könskromosomerna. (Evidensstyrka 1)
2. QF-PCR har väsentligen samma träffsäkerhet som fullständig kromosomanalys vid diagnostik av numeriska kromosomavvikelser av kromosom 13, 18, 21 samt könskromosomerna. (Evidensstyrka 1)
3. Det finns en kvarstående sannolikhet för kromosomavvikelse vid normalt utfall av snabb FISH respektive QF-PCR vid fosterdiagnostik. I totalt cirka 0,9 procent av alla fostervattenprov/moderkaksprov finns en kromosomavvikelse som inte upptäcks av snabb FISH eller QF-PCR. Motsvarande siffra för kromosomavvikelser av klinisk betydelse är 0,4 procent. (Evidensstyrka 1)

Metoder för att upptäcka strukturella missbildningar

Granskning av fostrets anatomi i syfte att upptäcka missbildningar har rekommenderats som del av den rutinmässiga ultraljudsundersökningen. Med förbättrad teknik har det blivit möjligt att upptäcka fostermissbildningar tidigare i graviditeten.

Slutsatser

1. Sensitiviteten för upptäckt av fostermissbildningar vid rutin-ultraljudsundersökning vid cirka 18 graviditetsveckor varierar i olika studier mellan 19 och 80 procent och andelen falskt positiva testresultat mellan 0,06 och 0,5 procent. (Evidensstyrka 2)

2. Sensitiviteten för upptäckt av fostermisbildningar vid rutinultraljudsundersökning vid cirka 12 graviditetsveckor varierar i olika studier mellan 9 och 54 procent och andelen falskt positiva testresultat mellan 0,04 och 0,32 procent. (Evidensstyrka 3)
3. Sensitiviteten avseende fostermisbildningar är möjligen lägre om rutinultraljudsundersökning utförs vid 12 istället för vid 18 graviditetsveckor. Det vetenskapliga underlaget medger dock ingen säker slutsats.
4. Trots att risken teoretiskt sett torde vara stor att även svåra och allvarliga misbildningar inte skulle kunna upptäckas vid en ultraljudsundersökning som utförs tidigt i graviditeten så är det möjligt att en ultraljudsundersökning som utförs vid 12 istället för vid 18 graviditetsveckor leder till att dödliga och allvarliga misbildningar upptäcks tidigare. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för säker slutsats.

Metoder för att upptäcka hjärtfel

Hjärtfel är den vanligaste medfödda misbildningen. Av 1 000 nyfödda barn har åtta ett medfött hjärtfel och av dessa har fyra ett allvarligt hjärtfel. Möjligheten att upptäcka hjärtfel vid en rutinultraljudsundersökning har varierat kraftigt i tidigare studier. Den tekniska utvecklingen som skett på senare tid skulle teoretiskt sett kunna förbättra diagnostiken. Vidare har mätning av fostrets nackuppkläring föreslagits som en screeningsmetod för medfödda hjärtfel. Vi har därför gjort en separat granskning av metoder för att upptäcka hjärtfel på fosterstadiet. Metodernas diagnostiska träffsäkerhet har utvärderats liksom betydelsen för det födda barnet av att diagnosen ställs redan i fosterlivet.

Slutsatser

1. Sensitiviteten avseende upptäckt av medfödda allvarliga hjärtfel vid rutinultraljudsundersökning vid 18–22 graviditetsveckor varierar mellan 0 och 66 procent. Om en rutinultraljudsundersökning utförs vid 12–14 graviditetsveckor är motsvarande siffra 0 till 58 procent. (Evidensstyrka 1)

2. Mätning av nackuppklarning har låg sensitivitet för hjärtfel och kan inte effektivt skilja mellan foster med och utan hjärtfel.
(Evidensstyrka 1)
3. Sannolikt upptäcks färre av de befintliga hjärtfelen när rutinultraljundsundersökning utförs vid 12 istället för vid 18–22 graviditetsveckor. Detta gäller även om 12-veckorsundersökningen inkluderar nackuppklarningsmätning och om ökad nackuppklarning utgör indikation för utvidgad fosterundersökning vid 18–22 graviditetsveckor. Det vetenskapliga underlaget medger dock ingen säker slutsats.
4. Fastställande av vissa hjärtfel före födelsen (coarctatio aortae, obstruktion av vänsterhjärtat, transposition av stora kärl och vänsterkammarehypoplasia) kan – genom att omhändertagandet av det nyfödda barnet kan planeras – förbättra barnets hälsotillstånd omedelbart efter födelsen och leder troligen till minskad dödlighet i nyföddhetsperioden.
(Evidensstyrka 3)

Magnetisk resonanstomografi (MR)

Magnetisk resonanstomografi (MR) är en icke-joniserande bildgivande teknik. Förbättrad teknik, med kortare exponeringstider har medfört att fostrets rörelser inte försämrar bildkvaliteten. Detta har gjort metoden intressant som komplement vid fosterundersökningar. MR har ur säkerhetssynpunkt bedömts kunna användas under graviditet, efter första trimestern, om andra icke-joniserande undersökningstekniker är otillräckliga eller om undersökningen kan förväntas ge viktig information som annars skulle kräva exponering för joniserande strålning. Detta gäller MR-apparatur med magnetisk fältstyrka upp till 1,5 tesla. Metoden får anses som ännu icke fullt utvärderad.

Slutsats

1. MR kan användas som komplement till ultraljud för diagnostik av strukturella fostermissbildningar framför allt avseende diagnostik av missbildningar i fostrets centrala nervsystem och bröstorg.
(Evidensstyrka 3)

Tredimensionellt ultraljud

Tredimensionellt ultraljud (3D-ultraljud) bygger på insamling av tvådimensionella bilder från en vävnadsvolym och senare datorrekonstruktion till en tredimensionell bild. Hittills har 3D-metoden inte visat sig vara användbar för screening för kromosomavvikelser eller fostermissbildningar.

Tills vidare är 3D-ultraljud att betrakta som komplement till tvådimensionellt ultraljud vid undersökningar av foster med misstanke om eller hög risk för strukturell missbildning. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att säkert fastställa rollen för tredimensionellt ultraljud inom fosterdiagnostik.

Säkerhetsaspekter

Bildgivande fosterdiagnostiska metoder

Dagens diagnostiska ultraljudsapparater kan generera relativt höga energinivåer. Principen är att göra ultraljudsundersökningar under graviditet enbart på medicinsk indikation, samt att använda lägsta möjliga energinivåer och korta undersökningstider. Till de medicinska indikationerna hör den rutinmässiga ultraljudsundersökning i tidig graviditet som erbjuds alla gravida i syfte att fastställa graviditetslängd och antal foster.

Slutsatser

1. Negativa effekter på barn av ultraljudsexponering i livmodern under andra trimestern har inte kunnat påvisas beträffande tillväxt, neurologisk och kognitiv utveckling, språkutveckling, syn eller hörsel. Inget samband har påvisats mellan ultraljud under graviditeten och maligna sjukdomar hos barn. (Evidensstyrka 1)
2. Skillnad i förekomst av ”icke-högerhänthet” (vänsterhänthet eller avsaknad av tydlig preferens) har i en metaanalys av tillgängliga randomiserade studier inte kunnat påvisas mellan grupper randomiserade till ultraljud under fosterlivet och kontrollgrupper. Vid analys av

subgrupper och i två svenska registerstudier har hos pojkar ett samband visats mellan ultraljudsexponering i fosterlivet och ”icke-högerhänthet” men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att göra en säker bedömning.

3. Det vetenskapliga underlaget avseende säkerhetsaspekterna vid ultraljudsundersökning under första trimestern (upp till 12 graviditetsveckor) är otillräckligt.
4. Det vetenskapliga underlaget avseende säkerhetsaspekterna vid doppleraljudsundersökningar i första trimestern är otillräckligt.
5. Det vetenskapliga underlaget avseende säkerhetsaspekter vid undersökningar med tredimensionellt ultraljud är otillräckligt.
6. Ultraljudskontrastmedel består av mikrobubblor, som kan interagera med ultraljudet. Teoretiskt finns därmed risk för uppkomst av kavitation med fostervävnadsskada. I internationella riktlinjer anges att stor återhållsamhet bör råda beträffande användning av ultraljudskontrastmedel under graviditet, men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för en säker bedömning.
7. Negativa biologiska effekter av magnetisk resonanstomografi (MR) på fostret har inte påvisats vid användande av magnetisk fältstyrka upp till 1,5 tesla. Det finns konsensus om att inte göra MR-undersökningar under första trimestern samt att inte använda MR med kontrastmedel hos gravida kvinnor. Det vetenskapliga underlaget medger dock ingen säker slutsats.

Metoder för invasiv fosterdiagnostik

För diagnostik av kromosomavvikelser hos foster krävs idag ett invasivt test, dvs fostervattenprov eller moderkaksprov. Alla invasiva test medför ökad risk för graviditetsförlust, definierat som spontana missfall, graviditetsavbrytanden och intrauterin fosterdöd.

Slutsatser

1. Den bästa tillgängliga skattningen av riskökning för graviditetsförluster gäller sent fostervattenprov (≥ 15 fullbordade graviditetsveckor) och anger en ökning på 1 procentenhet. Merparten av dessa graviditetsförluster utgörs av missfall. (Evidensstyrka 2)
2. Sent fostervattenprov ger färre graviditetsförluster än moderkaksprov via livmoderhalskanalen (utfört efter ≥ 10 fullbordade graviditetsveckor) respektive tidigt fostervattenprov (utfört i intervallet 9–14 fullbordade graviditetsveckor). (Evidensstyrka 1)
3. Graviditetsförluster efter moderkaksprov via bukväggen (utfört efter ≥ 10 fullbordade graviditetsveckor) är av samma storleksordning som efter sent fostervattenprov. (Evidensstyrka 3)
4. Tidigt fostervattenprov ökar risken för klumpfot hos nyfödda barn till cirka 1,6–1,8 procent jämfört med 0,1 procent som rapporterats efter sent fostervattenprov och 0,2 procent som rapporterats efter moderkaksprov via bukväggen. (Evidensstyrka 1)

Hälsoekonomi

Flertalet relevanta studier är så kallade modellanalyser som bygger på data från kliniska studier respektive kostnadsredovisningssystem. Dessa studier har bedömts med avseende på kvalitet men inte åsatts något bevisvärde. Därför har heller inte slutsatserna graderats med avseende på evidensstyrka.

Slutsatser

1. Kombinerat test med nackuppklärningsmätning med ultraljud och biokemisk serumanalys i första trimestern är mer kostnadseffektivt än biokemisk serumanalys (serumscreening med tre markörer) i andra trimestern.
2. Rutinultraljundsundersökning i andra trimestern är en kostnadseffektiv metod för att upptäcka strukturella fostermissbildningar.

Etiska, sociala och psykologiska aspekter

De vedertagna etiska principerna att inte skada, att göra gott, att respektera patientens autonomi och integritet och att vara rättvis kan alla appliceras på frågor om fosterdiagnostik. I regeringens proposition 2005/06:64 med anledning av betänkandet ”Genetisk integritet och etik” (sou 2004:20) framhålls särskilt följande etiska utgångspunkter: respekt för den personliga integriteten, respekt för autonomi och kravet på det informerade samtycket.

Tillkomsten av nya metoder för fosterdiagnostik såsom mer avancerade ultraljudsmetoder, biokemisk analys av serummarkörer och förenklade metoder för kromosomanalys understryker behovet av etisk analys utifrån dessa utgångspunkter. Den systematiska utvärderingen av litteraturen har därför fokuserat på information, kunskap, beslut, attityder samt oro och eventuell påverkan på anknytningsprocessen till det väntade barnet, utifrån de fosterdiagnostiska metoder som utvärderats i denna rapport.

Systematiska litteraturöversikter, primärstudier och svenska vetenskapliga avhandlingar inom området utgör underlaget för nedanstående slutsatser.

Information, kunskap, beslutsfattande och attityder

För att underlätta kvinnan/parets informerade och frivilliga beslut är informationsfrågorna av yttersta vikt och berör framför allt autonomi respektive rättvis principen. Olika metoder för kunskapsförmedling, kvinnan/parets upplevelse av information och deras möjlighet att utifrån informationen träffa informerade val har analyserats.

Underlaget utgörs, utöver de svenska studier som identifierats, framför allt av studier från Storbritannien, USA, Australien och några övriga västeuropeiska studier. Det är anmärkningsvärt att det helt saknas svenska studier där dessa frågeställningar specifikt undersökts utifrån etniska och sociala förhållanden.

Slutsatser

1. Många informationsmodeller avseende fosterdiagnostik har prövats. Kvinnor föredrar individuell information framför information i grupp. Audio- eller videoinformation förefaller ge något bättre kunskap och förståelse än brev och broschyrer. Informationen till kvinnan före undersökningen visar dock brister i de flesta studier. Kvinnornas kunskaper är inte tillräckliga för att fatta ett välgrundat beslut om att genomgå undersökning. Kunskapsbristerna gäller främst målet med undersökningen samt vad resultatet kan leda till. Speciellt svårt är det att förstå att mätning av nackuppkläring med ultraljud och bedömning av markörer utgör led i en riskbedömning och inte en definitiv diagnos. (Evidensstyrka 1)
2. En majoritet av kvinnorna önskar genomgå screening för Downs syndrom innan invasivt test utförs och anser att detta ger dem ett bättre underlag för att fatta ett välgrundat beslut. De flesta önskar tidiga besked och föredrar screening i första trimestern. (Evidensstyrka 1)
3. Skillnader i synsätt rörande syftet med de fosterdiagnostiska metoderna mellan kvinnor/par och den medicinska professionen, där det för kvinnan/paret är viktigt att få bekräftat att allt är normalt medan professionen söker efter avvikelser, kan försvåra en adekvat informationsprocess. (Evidensstyrka 3)

Psykologiska aspekter

Frågan om hur fosterdiagnostiska metoder påverkar den gravida kvinnan/paret avseende oro, välbefinnande respektive anknytning till det väntade barnet rör framför allt de etiska principerna att göra gott (godhetsprincipen) och inte skada (lidandepincipen).

Slutsatser

1. Ökad kunskap ökar inte kvinnans oro. Information som behövs för att minska stress och oro bör förmedlas på samma sätt som inför andra medicinska ingrepp. Ökad oro inför undersökning, i väntan på besked eller efter information om ökad risk eller skada är en naturlig reaktion hos kvinnan/paret. (Evidensstyrka 1)

2. Tidig fosterdiagnostik tycks inte påverka kvinnans anknytning till det väntade barnet. Under väntan på besked om resultatet av invasiva tester kan en del kvinnor under en tid förneka graviditeten. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för en säker slutsats.

Kvalitetssäkring

Enligt Socialstyrelsens föreskrifter sosfs 2005:12 ”Ledningssystem för kvalitet och patientsäkerhet i hälso- och sjukvården”, Kapitel 4 §2, ska ledningssystemen inom sjukvården säkerställa att det finns rutiner för hur nya metoder för diagnostik, vård och behandling provas ut och introduceras, hur fastställda metoder ska tillämpas, följas upp, vid behov revideras samt vilka åtgärder som ska vidtas vid behov av förändringar.

Kvalitetssäkring är av grundläggande betydelse för all verksamhet inom fosterdiagnostik, såväl vad gäller enskilda metoder som verksamhetens organisation. Eftersom det saknas vetenskapligt underlag för evidensbaserade slutsatser utifrån SBU:s kriterier innehåller denna rapport en diskussion kring kvalitetssäkring utgående från aspekter såsom patientsäkerhet, prestanda, utbildning och resursutnyttjande. Detta kapitel bygger på en sammanställning av kunskap och erfarenhet från tillgänglig litteratur samt från nationella och internationella rekommendationer och riktlinjer.

Praxisstudie 2004

SBU har i samverkan med Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG) genomfört en enkät för att studera hur praxis avseende fosterdiagnostik utvecklats i landet sedan den föregående SBU-rapporten 1998 och sedan konsensuskonferensen om tidig fosterdiagnostik år 2001. Enkäten avsåg verksamheten under år 2004 och omfattade följande områden:

- Information till blivande föräldrar om fosterdiagnostik
- Verksamheten vid rutinmässig ultraljudsundersökning (RUL)
- Dokumentation, kvalitetskontroll och utbildningsnivå vid RUL
- Verksamheten vid invasiv fosterdiagnostik.

Information om serumscreening inhämtades från Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm och Statens Seruminstitut, Köpenhamn.

Enkäten skickades ut till samtliga kvinnokliniker i landet samt till de privata vårdgivare som bedriver mödrahälsovård. Samtliga tillfrågade enheter besvarade enkäten. Totalt 54 kliniker med förlossnings- och/eller mödrahälsovård utgör underlaget för resultaten. De viktigaste resultaten sammanfattas i nedanstående punkter.

1. Med något undantag informerade samtliga kliniker om att fosterdiagnostik är frivillig. Den tid som avsattes för informationen varierade men uppgick i cirka hälften av fallen till högst 5–10 minuter.
2. Majoriteten av klinikerna utförde rutinmässigt ultraljudsundersökning vid 15–20 graviditetsveckor. Vid knappt 90 procent av klinikerna ingick kartläggning av fosteranatomin. Vid cirka 80 procent av klinikerna följdes SFOG:s ”Kvalitetssäkring av rutinmässig ultraljudsundersökning” eller något annat kvalitetssäkringssystem.
3. Nackuppkklaringsmätning erbjöds inte av någon klinik som rutinundersökning till alla gravida, men 13 kliniker erbjöd nackuppkklaringsmätning antingen till selekterade grupper eller vid önskemål från kvinnan. Sammanlagt utfördes cirka 8 000–9 000 nackuppkklaringsundersökningar i Sverige under år 2004.
4. Antalet ultraljudsundersökningar per undersökare varierade påtagligt. Sammanlagt 52 undersökare fördelat på 22 kliniker utförde färre än 200 rutinmässiga ultraljudsundersökningar under året.
5. Samtliga kliniker använde under år 2004 fullständig kromosomanalys vid genetisk analys. I de flesta fall användes denna analys som enda metod, i övriga fall i kombination med FISH eller QF-PCR. Andelen missfall efter invasiv provtagning angavs i allmänhet ligga i nivå med vad som anges i litteraturen, men grundade sig i flera fall på mycket små tal.

6. Biokemisk analys (serumscreening) utfördes under år 2004 i knappt 900 fall, nästan uteslutande i form av trippeltest.

Konsekvensanalys av tänkbara praxisförändringar

Praxis varierar betydligt mellan de vårdenheter som bedriver fosterdiagnostisk verksamhet i Sverige. En förändring av verksamheten i enlighet med de slutsatser som framkommit av litteraturgenomgången kräver betydande resurstillskott, såväl i form av investeringar i ny eller uppgraderad utrustning och lokaler som i personalutbildning och tid för information till de blivande föräldrarna. Vid en förändring av praxis till att omfatta ultraljudsundersökning i såväl första som andra trimestern kan kostnadsökningen jämfört med nuvarande praxis uppskattas till drygt 100 miljoner kronor per år (cirka 56 procent av nuvarande kostnader). Om förändringen leder till ett minskat antal rutinultraljudsundersökningar i andra trimestern jämfört med idag kan kostnadsskillnaden dock bli avsevärt mindre och om de ersätts helt av ultraljudsundersökningen i första trimestern stannar kostnadsökningen vid cirka 8,6 miljoner kronor per år (4,6 procent).

Merkostnaden ska vägas mot fördelarna i form av mer kvalificerad information och bättre måluppfyllelse när det gäller att så många som möjligt av förekommande kromosomavvikelse ska upptäckas bland de gravida som önskar få veta om fostret har en kromosomavvikelse, samtidigt som antalet kvinnor som erbjuds invasiv provtagning pga ökad sannolikhet för kromosomavvikelse ska vara så litet som möjligt för att förhindra onödiga missfall.

Kunskapsluckor

Värdet är oklart av att i klinisk praxis använda ultraljudsundersökning av fostrets näsben, ultraljudsmarkörer ("soft markers") dopplerultraljud, tredimensionellt ultraljud och magnetisk resonanstomografi som screeningsmetoder respektive fosterdiagnostiska metoder i första eller andra trimestern.

Effekten av användande av tvåstegsscreening för Downs syndrom (så kallat integrerat test och ”contingent screening”) i klinisk praxis är okänd.

Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma om det finns risker med att använda tvådimensionellt ultraljud och dopplerultraljud i första trimestern och om det finns risker med att använda tredimensionellt ultraljud i första eller andra trimestern.

Det saknas vetenskapligt underlag för en säker bedömning av om det föreligger ett möjligt orsakssamband mellan ultraljudsexponering i livmodern och ”icke-högerhänthet” hos pojkar.

Kunskap saknas om vilka modeller för information till blivande föräldrar som är mest ändamålsenliga och om hur dessa bör utformas för att möta behov i skilda etniska och kulturella grupper.

Evidensbaserad kunskap saknas om effektivitet i relation till resursåtgång för modeller för kvalitetssäkring.

Det saknas hälsoekonomiska utvärderingar av olika strategier för att screena för kromosomavvikelser baserade på svenska förhållanden.

1. Inledning

Bakgrund

I den tidigare SBU-rapporten ”Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet”, nr 139, 1998 var en av de viktigare slutsatserna att det vetenskapliga underlaget då talade för att fosterdiagnostik borde vara en del av den rutinmässigt erbjudna screeningverksamheten under tidig graviditet, samt att de etiska, organisatoriska och utbildningsmässiga konsekvenserna i sammanhanget borde utredas [1].

I syfte att presentera en gemensam syn på fosterdiagnostik i Sverige anordnade dåvarande Landstingsförbundet, Socialstyrelsen och Vetenskapsrådet år 2001 en konsensuskonferens för att genomlysna frågan. En konklusion från denna konferens var att fosterdiagnostik, efter det att översiktlig information givits till alla gravida, ska uppfattas som ett erbjudande till de kvinnor/par som önskar undersökning. De metoder som då framför allt diskuterades var ultraljudsundersökning under graviditetsvecka 16–20 respektive invasiv provtagning (fostervattenprov eller provtagning på moderkakan) då ökad sannolikhet för kromosomavvikelse bedömts föreligga, eller vid önskemål av andra skäl. Andra metoder som mätning med ultraljud av fostrets nackupplärning eller biokemisk analys av markörer för kromosomavvikelse i den gravida kvinnans blod bedömdes ha potential att bli kliniskt användbara men ansågs inte tillräckligt utvärderade för att införas i klinisk rutin. Sedan dess har flertalet, men inte alla, kvinnokliniker i landet infört fosterdiagnostik inom ramen för den rutinmässiga ultraljudsundersökningen (RUL) som erbjuds alla gravida i syfte att beräkna graviditetslängden och fastställa antalet foster.

I ”Lagen om genetisk integritet m m” (2006:351), som antagits av riksdagen under våren 2006 fastställs i det 4:e kapitlet, §1 formerna för fosterdiagnostik enligt följande: ”Alla gravida skall erbjudas en allmän information om fosterdiagnostik. En gravid kvinna som har en medi-

cinskt konstaterad förhöjd risk att föda ett skadat barn skall erbjudas ytterligare information om genetisk fosterdiagnostik”.

Det har under senare år skett en påtaglig teknisk utveckling med tillkomst av nya metoder för att upptäcka kromosomavvikelser och strukturella fostermissbildningar under graviditet. För de metoder som vid konsensuskonferensen bedömdes vara otillräckligt utvärderade har flera nya studier tillkommit. Några av dessa har varit föremål för tidigare utvärderingar inom ramen för SBU Alert [3,4]. Det har också varit en betydande uppmärksamhet i samhället kring nya fosterdiagnostiska metoder, och en diskussion har förts om vilka metoder som bör erbjudas [5,6].

Även internationellt är denna fråga mycket aktuell och i flera länder har nationella riktlinjer avseende tidig fosterdiagnostik redan tagits i bruk eller är under utformning [7,8,9]. Det saknas dock även internationellt aktuella, evidensbaserade riktlinjer. Det finns således ett stort behov av en systematisk kunskapssammanställning inom området som kan utgöra underlag för svenska beslutsfattare. Det har därför bedömts angeläget att uppdatera den tidigare SBU-rapporten, samt att vidga utvärderingen till att omfatta inte bara ultraljudsundersökning utan även andra metoder som används för fosterdiagnostik såsom biokemiska analyser av blodprover (serumscreening) och kromosomanalys.

Syftet med den nu aktuella rapporten har varit att göra en systematisk litteraturgenomgång för att klargöra det vetenskapliga underlaget för de metoder som idag används, eller är på väg att introduceras, för screening eller diagnostik under första eller andra trimestern i syfte att identifiera kromosomavvikelser och strukturella fostermissbildningar. Psykologiska, etiska och hälsoekonomiska aspekter samt säkerhetsaspekter har även analyserats. De övergripande frågeställningarna för projektet och vilken metodik som använts framgår av Kapitel 2.

Avgränsningar

Följande områden tas *inte* upp i rapporten:

- Diagnostik av foster/barn i sen graviditet pga riktad misstanke om sjukdom.
- Diagnostik av ovanliga genetiska/metabola sjukdomar som utförs vid riktad misstanke på grundval av ärftlighet, tidigare sjukt barn m m.
- Preimplantatorisk genetisk diagnostik.

Den nu aktuella rapporten har inte heller till syfte att uppdatera SBU:s tidigare utvärdering avseende värdet av rutinmässig ultraljudsdiagnostik för att fastställa graviditetslängd eller antal foster. Det är frågor som besvarats i den förra rapporten.

För att underlätta den vidare läsningen av rapporten presenteras nedan några viktiga begrepp och utgångspunkter för projektet.

De etiska förutsättningarna

Det övergripande målet med tidig fosterdiagnostik är att förebygga och att minska lidande [2]. Blivande föräldrar erbjuds, om de så önskar, undersökning av fostret i tidig graviditet i syfte att upptäcka kromosomavvikelse eller missbildningar. Den fosterdiagnostiska undersökningen kan om den utfaller normalt bidra till att minska den oro som vissa föräldrar känner inför graviditeten, men innebär, om avvikelser identifieras, att de blivande föräldrarna kan komma att ställas inför svåra frågeställningar och val. Alla överväganden kring fosterdiagnostik rymmer komplexa etiska ställningstaganden, som berör flera intressenter. Det finns ett stort behov av att dessa frågor diskuteras brett i samhället med respekt för de skilda synsätt som kan föreligga, och medvetenhet om att kunskapen inom många områden är bristfällig, inte minst vad det betyder att leva med olika grader av funktionsnedsättning.

Den aktuella SBU-rapportens syfte är att ta fram ett kunskapsunderlag avseende vad som är känt om de fosterdiagnostiska metoder som används eller är på väg att introduceras, samt att identifiera och analysera de etiska frågeställningarna kring dessa metoder. Statens medicinetiska råd (SMER) har samtidigt genomfört en övergripande etisk analys av fosterdiagnostik. Projektgruppen har under arbetet haft möten med företrädare för SMER för gemensamt informationsutbyte.

Tidig fosterdiagnostik som begrepp

I enlighet med vedertagen nomenklatur används i denna rapport som sammanfattande term begreppet tidig fosterdiagnostik. Här innefattas dels undersökningar som erbjuds alla gravida kvinnor, dels undersökningar som erbjuds särskilt utvalda grupper av gravida kvinnor. I det senare fallet kan orsaken vara en från början bedömd förhöjd sannolikhet för kromosomavvikelse eller fostermissbildning, eller att tidigare undersökningar givit sådan misstanke.

Begreppet tidig fosterdiagnostik används således för att beskriva dels screeningundersökningar, dels diagnostiska undersökningar. Med screeningundersökningar avses undersökningar som riktar sig till hela den gravida populationen, utan att någon känd ökad risk för kromosomavvikelse eller fostermissbildning föreligger. Riktade screeningundersökningar kan även göras inom grupper som av någon anledning, t ex viss ålder, bedöms ha en förhöjd sannolikhet för kromosomavvikelse eller fostermissbildning. Med diagnostik avses undersökningar som vidtas i syfte att fastställa eller avfärda en misstanke om en diagnos som väckts pga någon omständighet i det aktuella fallet eller pga utfallet vid en tidigare screeningundersökning. Av tradition brukar i litteraturen hela området benämnas tidig fosterdiagnostik, vilket vi också valt att använda som sammanfattande term i rapporten. I utvärderingen av enskilda metoder kan begreppen screening och diagnostik också förekomma. Det framgår då i respektive avsnitt.

Med kromosomavvikelse avses dels förändringar i antalet hela kromosomer (numeriska kromosomavvikelser), dels förlust eller förändring av delar av kromosomer (strukturella kromosomavvikelser). Med

strukturella missbildningar avses missbildning i fosterorganen, med eller utan samtidig kromosomavvikelse. Med tidig graviditet avses undersökningar utförda under den första delen av graviditeten, före 22 fullbordade graviditetsveckor.

De redovisade metoderna för fosterdiagnostik bygger i några fall på en säker datering av graviditeten. I de studier där detta är aktuellt har datering skett med hjälp av ultraljud om inte annat anges. Ultraljudsundersökning utgör referensmetod för fastställande av graviditetslängd. Det vetenskapliga underlaget för detta utvärderades och fastslogs i den föregående SBU-rapporten och analyseras inte vidare i den nu aktuella rapporten [1].

Praxisstudie

En enkätstudie har genomförts vid landets förlossningskliniker och mödrahälsovårdsenheter för kartläggning av hur tidig fosterdiagnostik bedrevs inom klinisk praxis under år 2004. Resultaten av praxisstudien redovisas i Kapitel 4.

Hälsoekonomiska aspekter

Det hälsoekonomiska inslaget i projektet avser främst granskning och värdering av tillgängliga hälsoekonomiska utvärderingsstudier inom området, som underlag för en samlad bedömning av de olika fosterdiagnostiska metodernas kostnadseffektivitet. Denna del redovisas i Kapitel 3.4. Vidare redovisas i Kapitel 5 en kostnadsberäkning av den fosterdiagnostiska verksamheten i Sverige (dagens praxis), samt en analys av de ekonomiska konsekvenserna av några tänkbara praxisförändringar, utifrån de centrala slutsatserna i rapporten.

Samhällskontakter

Information samt inbjudan att inkomma med synpunkter har under projektet lämnats till berörda grupper i samhället via Mödrahälsovårdscentralerna och Handikappförbundens samarbetsorgan. Detta redovisas i Kapitel 6.

Läsanvisningar

Rapporten innehåller flera uttryck och begrepp som kan te sig tekniska och vara svårförståeliga. Så långt möjligt har vi försökt använda svenska uttryck men i många fall saknas exakta termer på svenska. Vi har då valt att använda de inom vetenskapssamhället etablerade begreppen i texten och att istället förklara sådana termer i en bilaga. Alternativet att konstruera egna översättningar har vi bedömt som sämre då det kan medföra en stor osäkerhet om vad vi egentligen avsett, och ge upphov till missförstånd. Det är vår förhoppning att denna utformning ska vara ändamålsenlig för alla läsare. SBU vill göra en särskild kommentar till begreppet risk. I rapporten används ordet risk synonymt med sannolikhet.

Referenser

1. SBU. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1998. SBU-rapport nr 139.
2. Tidig fosterdiagnostik – Konsensusuttalande; Konsensuskonferens 10–12 okt 2001 i samverkan mellan Landstingsförbundet, Socialstyrelsen och Vetenskapsrådet; ISBN 91-7307-004-1. Vetenskapsrådet, Stockholm; 2001.
3. SBU Alert. Nackupplärning för tidig upptäckt av Downs syndrom. Version 1. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2001. <http://www.sbu.se>.
4. SBU-Alert. QF-PCR för bestämning av kromosomavvikelse hos foster. Version 2. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. <http://www.sbu.se>.
5. Tarchys D, Johansson K, Öhman C, Wahlström J. Varningar för ny fosterdiagnostik nonchaleras. DN Debatt, 16 februari 2005.
6. Wahlström J, Lindberger L. Ny fosterdiagnostik kan pressa kvinnor till abort. DN Debatt, 24 november 2004.
7. Sundhedsstyrelsen Retningslinjer for fosterdiagnostik – prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik. Version 1,0. 13.09.2004. www.sst.dk, access 060814.
8. National Institute for Clinical Excellence. Antenatal Care. Routine care for the healthy pregnant woman Clinical Guideline 6 October 2003. www.nice.org.uk, access 060814.
9. Van den Hof et al. Fetal Soft Markers in Obstetric Ultrasound J Obstet Gynaecol Can 2005;27:592-612.

2. Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

I detta kapitel redovisas metodiken för den systematiska litteraturöversikten. I de kapitel där särskilda metodologiska överväganden gjorts redovisas detta separat i respektive kapitel.

Övergripande frågeställningar

Utgångspunkten för den systematiska litteraturgenomgången har varit följande övergripande frågeställningar:

- Vilken diagnostisk träffsäkerhet ("accuracy") har de metoder som används vid tidig fosterdiagnostik för att påvisa kromosomavvikelser respektive strukturella missbildningar?
- Vilka risker finns dokumenterade med de använda metoderna:
 - för den gravida kvinnan?
 - för fostret?
- Vilken kunskap finns om de olika metodernas kostnadseffektivitet?
- Vilka etiska aspekter bör beaktas i samband med användande av de utvärderade metoderna för fosterdiagnostik?
- Vilken kunskap finns angående hur information till samhället/ blivande föräldrar rörande fosterdiagnostik bör utformas?
- Vilken kunskap finns avseende de psykologiska aspekterna på att genomgå fosterdiagnostik?
- Vilken kvalitetssäkring finns för de olika metoderna?

De specificerade frågeställningarna för varje område presenteras i respektive kapitel.

Litteratursökning

Systematiska översikter har för de olika frågeställningarna sökts i Cochrane Library och PubMed/Medline. Primärstudier har sökts i PubMed under varierande tidsperioder beroende på frågeställning och befintliga (av projektgruppen accepterade) systematiska översikter. Hälsoekonomiska studier har även sökts i databasen National Health Service Economic Evaluation Database (NHSEED). En detaljerad beskrivning av alla sökstrategier ges i Bilaga 1. Dessutom har referenslistor i relevanta arbeten granskats. Projektmedlemmarna har bevakat sina egna intresseområden genom tidskrifter och forskningskontakter. Opublicerat material och kongressrapporter har inte sökts systematiskt.

En begränsning har gjorts till publikationer skrivna på engelska, franska, tyska eller skandinaviska språk.

Inklusionsskriterier

Systematiska översikter/metaanalyser

Samtliga identifierade systematiska översikter/metaanalyser med relevans för ämnet har medtagits i granskningen. I de fall där den systematiska översikten bedömts rymma tveksamheter, med avseende på nedan angivna kvalitetskriterier, har de ingående primärstudierna granskats.

Primärstudier

För primärstudier uppställdes urvalskriterier avseende studiepopulation, studiestorlek, studiedesign och resultatmått utifrån den aktuella frågeställningen.

Studiepopulationen har för de flesta frågeställningar utgjorts av gravida kvinnor i första och/eller andra trimestern. För studier i andra trimestern

har den övre tidsgränsen satts till 22–24 veckor då internationell litteratur vanligen använder denna indelning.

För enskilda frågeställningar kan populationen utgöras av andra grupper. Beroende på frågeställning har studier medtagits som avsett att värdera ett diagnostiskt test eller åtgärd i en oselekterad alternativt lågriskpopulation respektive i en högriskpopulation. Begränsningar utifrån aktuell frågeställning framgår av metodavsnittet i respektive kapitel.

Avseende *studiestorlek* har ingen begränsning gjorts initialt för någon av frågeställningarna. För vissa frågeställningar har senare begränsningar gjorts. Det anges i förekommande fall i respektive kapitel.

För *studiedesign* har kriterier uppställts för respektive frågeställning. För studier avseende diagnostisk träffsäkerhet ("accuracy") har inkluderats:

- Randomiserade kontrollerade studier där syftet var att studera det kliniska utfallet med respektive utan den studerade diagnostiska metoden
- Tvärsnittsstudier där en experimentmetod jämförts med en referensmetod hos konsekutiva eller slumpmässigt utvalda patienter, alternativt att experimentmetoden jämförts med kliniskt utfall
- Kohortstudier
- Fall–kontrollstudier.

Patientserier har undantagsvis inkluderats, vid avsaknad av studier av ovan nämnt slag.

För studier avseende risker och säkerhet har randomiserade kontrollerade studier eller andra kontrollerade studier inkluderats, för patientupplevelser därutöver också studier utförda med kvalitativ metodik. För studier avseende etiska och sociala aspekter har ingen begränsning gjorts avseende studiedesign.

Avseende *resultatmått* har för frågeställningar om diagnostiska metoders träffsäkerhet inkluderats studier som redovisat utfall som kromosomavvikelse eller strukturella fostermissbildningar jämfört med referensmetod/verkligt utfall. Som referensmetod har använts kromosomanalys eller fastställande av missbildning hos födda barn eller hos foster som förlorats i missfall eller legal abort.

Endast studier som innehållit uppgifter som möjliggjort beräkning av diagnostisk träffsäkerhet ("diagnostic accuracy statistics") har medtagits.

I denna rapport har vi valt att redovisa de analyserade metodernas diagnostiska tillförlitlighet som *sensitivitet* samt något av måtten *specificitet*, *andelen positiva testresultat* eller *andelen falskt positiva testresultat* beroende på vilket mått som vanligen rapporteras i den aktuella litteraturen. Vid screening där antalet friska vida överstiger antalet sjuka kommer andelen testpositiva till största delen att utgöras av falskt positiva testresultat. I de aktuella studierna ligger andelen testpositiva och andelen falskt positiva oftast mycket nära varandra. Andelen testpositiva ger besked om den andel av alla undersökta foster där vidare utredning kan bli aktuell, och ger viktig information då den övervägande delen således utgörs av falskt positiva testresultat. Nedan anges hur de olika måtten beräknats i rapporten. För de allmänna definitionerna hänvisas till Bilaga 3.

Sensitiviteten har beräknats som den andel av alla undersökta foster med faktiska kromosomavvikelse eller strukturella missbildningar där testmetoden utfallit med ett positivt resultat.

Specificiteten har beräknats som andelen av alla undersökta foster utan några kromosomavvikelse/strukturella missbildningar där testmetoden utfallit med ett negativt resultat.

Andelen positiva testresultat har beräknats som andelen av alla undersökta foster där testmetoden utfallit positivt.

Andelen falskt positiva testresultat eller "false positive rate" (FPR) har beräknats som den andel av alla undersökta friska foster där kromosomavvikelse eller strukturella fostermissbildningar felaktigt misstänkts.

Andelen falskt positiva testresultat (FPR) kan också räknas ut från specificiteten och vice versa ($FPR = 1 - \text{specificiteten}$).

Ett problem i sammanhanget är att alla foster som undersökts i tidig graviditet inte genomgår bekräftande undersökning i de fall graviditeten avslutas med spontan eller inducerad abort eller intrauterin fosterdöd. Särskilt gäller det för de foster där test utfallit negativt, dvs normalt. Detta får teoretisk betydelse för såväl sensitivitet som specificitet men för de aktuella frågeställningarna kommer det främst att innebära risk för överskattning av sensitiviteten. Detta kommenteras när det är aktuellt i respektive kapitel.

För studier om risker har inkluderats studier som redovisat något av följande resultatmått: missfall, blödning, för tidig vattenavgång, andra graviditetskomplikationer, fosterskada eller annan fosterpåverkan. För frågeställningar rörande etiska och sociala aspekter har studier som redovisat utfall i form av information, kunskap, beslutsfattande, attityder och upplevelser samt psykologiska aspekter som oro och eventuell påverkan på anknytningsprocessen medtagits.

Hälsoekonomi

Inklusionskriterierna för de hälsoekonomiska studierna har varit att de skulle omfatta både kostnader och diagnostisk träffsäkerhet, vara relevanta för svenska förhållanden och innehålla jämförelser med bästa alternativet.

Kvalitetsbedömning

Alla abstrakts som identifierats som relevanta vid databassökningen har för respektive område granskats av vanligtvis minst två personer, oberoende av varandra. De studier som av någon av granskarna bedömts som aktuella för vidare granskning, utifrån ämnesrelevans och fastställda inklusionskriterier, har rekviderats i fulltext.

Dataextraktion och kvalitetsbedömning av artiklar i fulltext har gjorts med hjälp av i förväg framtagna granskningsformulär (Bilaga 2).

Samma personer som granskat abstrakts har oberoende av varandra granskat de aktuella fulltextdokumenten. Vid eventuell oenighet i bedömningen har detta lösts genom diskussion eller bedömning i hela projektgruppen. Studier där någon av granskarna varit delaktig i har bedömts av andra projektgruppsmedlemmar, och centrala sådana studier av hela projektgruppen. Varje studie har tilldelats ett bevisvärde enligt nedanstående kriterier.

Systematiska översikter

Systematiska översikter har kvalitetsvärderats med hjälp av SBU:s mall för värdering av systematiska översiktens validitet.

Randomiserade kontrollerade undersökningar (RCT)

För RCT har SBU:s mall för bevisvärdering av interventionsstudier använts:

- **Högt bevisvärde:** RCT, väl genomförd och analyserad, adekvat statistisk styrka
- **Medelhögt bevisvärde:** RCT med vissa brister, andra prospektiva kontrollerade studier
- **Lågt bevisvärde:** Studier med selekterade kontroller, stora bortfall eller andra osäkerhetsfaktorer.

Diagnostiska studier utom RCT

Diagnostiska studier har kvalitetsvärderats och tilldelats ett bevisvärde med hjälp av QUADAS-instrumentet (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy included in Systematic reviews) [6,7]. Detta instrument innehåller ingen egentlig kvantitativ kvalitetsgradering. Projektgruppen beslutade, utifrån de aktuella frågeställningarna, att följande kriterier skulle vara uppfyllda för att studier skulle tilldelas ett visst bevisvärde enligt nedan.

- **Högt bevisvärde:** Svarat ja på alla av frågorna 1, 3, 5, 7, 10
- **Medelhögt bevisvärde:** Övriga bedömningsresultat
- **Lågt bevisvärde:** Svarat nej på någon av frågorna 1, 7, 10.

Hälsoekonomiska studier

Kvalitetsbedömningen har gjorts med hjälp av SBU:s checklista för hälsoekonomiska studier som bygger på Drummond och medarbetare 1997 [2].

- **Hög kvalitet**
Adekvat frågeställning, design, redovisning av alternativ, samt uppfyller minst 80 procent av övriga kriterier i checklistan
- **Acceptabel kvalitet**
Adekvat frågeställning, design, redovisning av alternativ, samt uppfyller 50–80 procent av övriga kriterier
- **Ej acceptabel kvalitet**
Adekvat frågeställning, design, redovisning av alternativ, samt uppfyller mindre än 50 procent av övriga kriterier.

De hälsoekonomiska studiernas bevisvärde beror på bakomliggande medicinska/kliniska studiers bevisvärde. Om den hälsoekonomiska studien bedömts ha hög eller acceptabel kvalitet får den samma bevisvärde som motsvarande kliniska studie. Om den bedömts ha ej acceptabel kvalitet exkluderas den.

Modellanalyser, som oftast bygger på data från flera kliniska studier respektive tillgängliga kostnadsredovisningssystem och har karaktären av prognostiska räkneexempel, kan av naturliga skäl inte tilldelas ett bevisvärde enligt ovan. Detta innebär inte att dessa analyser saknar intresse eller är mindre betydelsefulla som beslutsunderlag. Tvärtom kan en modellanalys som bygger på relevanta och tillförlitliga data och som bedöms vara av hög eller acceptabel kvalitet ge ett mycket viktigt underlag för bedömningar av olika metoders kostnadseffektivitet.

Kvalitativa studier

Kvalitetsbedömning har gjorts med hjälp av en i tidigare SBU-projekt [5] använd modell som modifierats efter tidigare modeller [3,4,8].

- **Hög kvalitet**
Klart beskriven kontext (sammanhang). Väldefinierad frågeställning. Välbeskriven urvalsprocess: datainsamling, transkriberingsprocess och analysmetod. Dokumenterad metodisk medvetenhet. Systematisk och stringent dataredovisning. Tolkningars förankring i data påvisad. Diskussion om tolkningars trovärdighet och tillförlitlighet. Kontextualisering av resultat i tidigare forskning. Implikationer för relevant praktik väl artikulerade
- **Medelhög kvalitet**
Övriga bedömningsresultat
- **Låg kvalitet**
Oklart beskriven kontext (sammanhang). Vagt definierad frågeställning. Otydligt beskriven urvalsprocess: datainsamlingsmetod, transkriberingsprocess och analysmetod. Dåligt dokumenterad metodisk medvetenhet. Osystematisk och mindre stringent dataredovisning. Otydlig förankring av tolkning i data. Kontextualisering av resultat i tidigare forskning saknas eller är outvecklad. Implikationer för relevant praktik saknas eller är otydliga.

I denna rapport används dock benämningarna högt, medelhögt respektive lågt bevisvärde för hög, medelhög respektive låg kvalitet.

För alla områden gäller att studier med lågt bevisvärde har registrerats men inte alltid medtagits i tabeller om det funnits studier med medelhögt eller högt bevisvärde. Detta anges i respektive kapitel.

Evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget för varje slutsats anges som starkt, måttligt starkt, begränsat, otillräckligt eller motstridigt beroende på de granskade studiernas bevisvärde enligt följande [1].

- **Evidensstyrka 1**
Minst två studier med högt bevisvärde eller god systematisk översikt/metaanalys. Starkt vetenskapligt underlag
- **Evidensstyrka 2**
En studie med högt bevisvärde plus minst två studier med medelhögt bevisvärde. Måttligt starkt vetenskapligt underlag
- **Evidensstyrka 3**
Minst två studier med medelhögt bevisvärde.
Begränsat vetenskapligt underlag.

Otillräckligt vetenskapligt underlag anges när det enbart finns studier av lågt bevisvärde eller saknas studier som motsvarar uppställda kriterier. Vid heterogena resultat mellan studier som inte kan förklaras utifrån patientmaterial eller design reduceras styrkegraden åtminstone en nivå.

Motsägande vetenskapligt underlag anges när det finns olika studier med samma bevisvärde men vilkas resultat går isär.

Referenser

1. Britton M. Evidensbaserad medicin. Så graderas en studies vetenskapliga bevisvärde och slutsatsernas styrka. *Läkartidningen* 2000;97:4414-5.
2. Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford Medical Publications; 1997.
3. Larsson S. Om kvalitetskriterier i kvalitativa studier. In: Starrin B, Svensson PG, editors. *Kvalitativ metod och vetenskapsteori*. Lund: Studentlitteratur; 1994.
4. SBU och SSF. *Evidensbaserad – Behandling av personer med depressionssjukdomar*. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1999 nr 3.
5. SBU. *Metoder för behandling av långvarig smärta. En systematisk litteraturöversikt*. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2006. SBU-rapport nr 177/1+2.
6. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.
7. Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PN, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:9.
8. Willman A, Stoltz P. *Evidensbaserad omvårdnad – en bro mellan forskning och klinisk verksamhet*. Lund: Studentlitteratur; 2002.

3. Resultat av litteraturgenomgången

3.1 Metoder för att upptäcka kromosomavvikelser

3.1.1 Mätning av nackupplarning

Slutsatser

- Sensitiviteten för nackupplarningscreening för upptäckt av Downs syndrom varierar mellan 43 och 92 procent i olika studier av oselektade populationer (Evidensstyrka 1).
- Andelen kvinnor som vid nackupplarningsundersökning får besked om ökad risk är mindre än 5 procent i de flesta studier av oselektade populationer (Evidensstyrka 1).
- Screening med nackupplarning är effektivare än screening baserad på kvinnans ålder för upptäckt av Downs syndrom genom att förhållandet mellan andelen positiva testresultat och sensitiviteten är bättre (Evidensstyrka 1).
- Med nackupplarningscreening minskar andelen kvinnor som genomgår invasiv provtagning för kromosomanalys (Evidensstyrka 3).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt beträffande effekten av införd nackupplarningscreening på antal födda barn med Downs syndrom.
- Sensitiviteten för upptäckt av andra kromosomavvikelser än Downs syndrom varierar mellan 33 och 92 procent i studier med minst medelhögt bevisvärde utförda i oselektade populationer (Evidensstyrka 1).

- Ökad nackuppkläring hos foster med normal eller okänd kromosomuppsättning innebär en ökad risk för missbildning och missfall (Evidensstyrka 3).

Bakgrund

Den vanligaste kromosomavvikelsen hos födda barn är trisomi 21, Downs syndrom, som innebär att det finns en extra kromosom 21 i cellerna. Downs syndrom förekommer hos 1 av 700 nyfödda barn [1]. Risken för kromosomavvikelse ökar med moderns ålder. Om fostret har en kromosomavvikelse ökar risken för missfall eller fosterdöd kraftigt. För Downs syndrom har den beräknats till över 40 procent mellan 12 och 40 graviditetsveckor [32].

Diagnos av kromosomavvikelse hos fostret kan ställas med fostervattenprov eller moderkaksprov (invasiv fosterdiagnostik). Båda dessa ingrepp är förenade med en ökad risk för missfall. Invasiv fosterdiagnostik har hittills främst erbjudits över en viss ålder, t ex 35 år, och kvinnor med andra riskfaktorer, t ex en tidigare graviditet där fostret haft kromosomavvikelse. Andelen upptäckta foster med kromosomavvikelse i den gravida befolkningen kommer därmed att bero på åldersfördelningen bland de gravida. För varje foster med kromosomavvikelse som diagnostiseras kommer ett antal kvinnor att få missfall. Om moderns ålder används som urvalskriterium till fostervattenprov eller moderkaksprov blir antalet missfall orsakat av provtagningen högre än det antal kvinnor som får besked om att fostret har Downs syndrom [2]. Detta har lett till att man utvecklat andra metoder för att identifiera kvinnor med ökad risk att bära på ett foster med Downs syndrom. Målet med sådana screeningsmetoder är att riskgruppen ska vara så liten som möjligt (så att så få kvinnor som möjligt behöver utsätta sig för risken att få missfall pga fostervattenprov eller moderkaksprov) men att den ska innehålla en så stor andel av fostren med Downs syndrom som möjligt (så att antalet missfall av friska foster per prenatalt diagnostiserat fall av Downs syndrom blir så litet som möjligt).

Mätning av nackuppkläring är en screeningsmetod för Downs syndrom som utvecklats under de senaste 15 åren. En vätskespalt i fostrets

nacke mäts med ultraljud mellan cirka 10 och 14 graviditetsveckor. Mätningen kräver hög förstöringsgrad, ultraljudsmaskin med hög upplösning och en standardiserad mätteknik. Spalten ökar normalt något med ökad graviditetslängd. Medianvärden hos friska foster är cirka 1,2 mm vid 12 graviditetsveckor och 1,9 mm vid 13 + 6 graviditetsveckor [46]. Senare i graviditeten försvinner ofta vätskespalten helt. Risken för Downs syndrom är större ju större nackuppkläring som uppmätts. Metoden kan kombineras med såväl kvinnans ålder som med serumprov för att beräkna risken att fostret har Downs syndrom.

I detta avsnitt redovisas resultatet av vår litteraturgenomgång avseende mätning av nackuppkläring för prenatal upptäckt av Downs syndrom.

Frågeställningar

- Hur stor andel av foster med Downs syndrom kan upptäckas med mätning av nackuppkläring vid 10–14 graviditetsveckor (sensitivitet)?
- Hur stor andel av de kvinnor som genomgår nackuppklärningsmätning kommer att få besked om att risken att bära på ett foster med Downs syndrom är förhöjd (testpositiva)?
- Är screening med nackuppkläring bättre, mätt i sensitivitet och andel testpositiva, än screening baserad enbart på kvinnans ålder?
- Påverkar införandet av screening med nackuppkläring andelen kvinnor som genomgår invasiv provtagning för kromosomanalys?
- Hur påverkas antalet födda med Downs syndrom i populationen av införandet av nackuppklärningscreening?
- Hur stor andel av andra kromosomavvikelser kan upptäckas med nackuppklärningsmätning?
- Har foster med ökad nackuppkläring och normala kromosomer ökad risk för fosterdöd eller strukturella missbildningar?

Metod

Övergripande metodbeskrivning finns i metodkapitlet (Kapitel 2).

I denna rapport är studier från 1999 inkluderade, samt studier från 1997–1998 som är prospektivt utförda i oselektade populationer. Studier med färre än fem fall av Downs syndrom är exkluderade, liksom studier där bevisvärdet bedömdes lågt. De flesta studier publicerade före 1997 är små, utförda i högriskpopulationer, ofta med uppföljning endast av de fall som uppvisat ökad risk enligt nackuppkläring [48]. Effekterna av ett screeningtest beror inte enbart på dess sensitivitet och specificitet utan också på hur många som vill genomgå testet, hur många som vill genomgå vidare utredning om de enligt testet har en ökad risk, och hur många som verkligen vill behandlas om de vid fortsatt utredning visar sig vara sjuka. Vi har därför skilt på studier där nackuppkläringsscreening testats i praktiken och studier där nackuppkläringen mätts men där resultatet av undersökningen inte presenterats för kvinnan (anges i tabellerna som att testet är kliniskt använt eller inte kliniskt använt). I studier där testresultatet inte använts kliniskt, dvs legat till grund för beslut om invasiv provtagning, är resultaten teoretiska och man vet inte i vilken utsträckning de skulle gälla om metoden användes i praktiken. Vi har också valt att presentera såväl andel kvinnor som är positiva i testet, dvs den andel som i praktiken kommer att erbjudas invasiv provtagning, som den del som är falskt positiva i testet, dvs där testet är positivt trots att fostret inte har Downs syndrom. Med de flesta idag använda test ligger dessa två siffror ofta nära varandra eftersom andelen foster med Downs syndrom av andelen positiva testresultat är litet. I många studier har konfidensintervall för sensitiviten och ”likelihood-kvot” (LR) inte angivits. När underlag funnits har dessa resultatmätt räknats ut.

Resultat

Prenatal upptäckt av Downs syndrom och andel testpositiva med nackuppkläringsscreening

Trettio studier har identifierats som uppfyller ovan nämnda kriterier. Av dessa har man i nio studier använt sig av ett förutbestämt nackuppkläringsscreeningstest.

ningsmått för att definiera högriskpopulationen (Tabell 3.1.1.1). I 14 studier har man använt sig av riskberäkning baserad på nackupplärningsmätning i kombination med kvinnans ålder för att definiera högriskpopulationen [41] (Tabell 3.1.1.2a och b). En av dessa studier är en randomiserad kontrollerad studie (Tabell 3.1.1.2a). Ytterligare sju studier rapporterar resultat både för nackupplärningscreening med fixerad riskgräns och för riskberäkning där moderns ålder inkluderas (Tabell 3.1.1.1 och 3.1.1.2b). Tolv studier som inte uppfyllde inklusionskriterierna finns listade under tabellerna.

I sex studier i oselektade populationer där nackupplärning 2,5–3 mm använts som gräns för att definiera ökad risk, var sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom 43–67 procent. Andelen testpositiva var 0,8–3 procent [4,19,37,40,43,49]. I studien med 0,8 procent testpositiva var kvinnor ≥ 40 år exkluderade, vilket kan bidra till den låga siffran [49]. Det anses mindre lämpligt att använda ett bestämt millimetermått som gräns för att definiera ökad risk eftersom nackupplärningsmättet ökar med ökad graviditetslängd och andelen testpositiva med en fast riskgräns kommer att öka ju längre fram i graviditeten som undersökningen utförs. Genom att istället använda 95:e percentilen för nackupplärningen hos friska foster vid den aktuella graviditetslängden som gräns tas hänsyn till den normala ökningen av nackupplärningen. I tre studier i oselektade eller sannolikt oselektade populationer där man använt detta sätt att definiera ökad risk var sensitiviteten 70–92 procent och andelen testpositiva 4,9–5,8 procent [9,14,31]. I alla de ovan nämnda studierna användes nackupplärningsmätningen i den kliniska situationen ("i verkligheten"). I ytterligare tre studier mättes nackupplärningen, men resultaten delgavs inte kvinnan [27,28,54]. I dessa studier beräknades att 46–63 procent av fostren med Downs syndrom skulle kunna upptäckas om invasiv provtagning hade gjorts på de omkring 5 procent av de testade kvinnorna där fostret hade de största nackupplärningsmåten.

Ingen av de ovan nämnda sätten att använda nackupplärningsmätning tar hänsyn till kvinnans ålder. Genom att kombinera kvinnans bakgrundsrisik (baserad på åldern) med graden av avvikelse av nackupplärningsmättet vid den aktuella graviditetslängden, kan hennes risk att bära

på ett foster med Downs syndrom räknas ut. Med sådan riskberäkning inkluderande ålder uppvisade tre studier i oselektade populationer en sensitivitet på 62–75 procent för upptäckt av Downs syndrom när 1/250 användes som riskgräns [11,41,56]. Andelen testpositiva var 1,9–3,6 procent. Sex studier använde samma riskgräns (1/300) och samma riskvärderingsprogram från Fetal Medicine Foundation i London [9,34,45,47,51,58]. I dessa studier var sensitiviteten 75–100 procent för 4,8–13,6 procent testpositiva. Om studien med 100 procent sensitivitet [45]; endast inkluderade fem fall av Downs syndrom (och studien med 13,6 procent testpositiva [17]; sannolikt högriskpopulation) exkluderas blir sensitiviteten 75–91 procent för 4,8–9,7 procent testpositiva.

I studierna FASTER och SURUSS, där nackuppklärningsmätningen inte användes kliniskt, fann man att sensitiviteten för nackuppkläring var högre vid 11 än vid 13 veckor [28,54]. För en andel falskt positiva testresultat på 5 procent fann man i FASTER-studien en sensitivitet för upptäckt av Downs syndrom på 70 procent för mätningar vid 11 veckor jämfört med 64 procent vid 13 veckor.

Prenatal upptäckt av Downs syndrom och andel testpositiva med screening baserad på kvinnans ålder

Det har ofta angetts att cirka 30 procent av foster med Downs syndrom kan upptäckas prenatalt om kvinnans ålder (t ex ålder ≥ 35 år) används som urval till fostervattenprov [8,10,46]. Man har då förutsatt att 5–8 procent av de gravida är 35 år eller äldre. Idag är andelen äldre gravida högre i många länder och denna sensitivitet för åldersbaserad screening därmed inte giltig.

Av de granskade studierna i denna rapport har ett fåtal jämfört sensitiviteten för nackuppkläringsscreening med sensitiviteten för screening baserad enbart på kvinnans ålder. Andelen kvinnor 35 år eller äldre (vilket motsvarar andelen ”testpositiva” när åldern används som screeningsmetod) anges dock i de flesta av de granskade studierna och varierar mellan 7 och 36 procent i populationer som beskrivas som oselektade. I en svensk randomiserad studie, NUPP-studien, kunde 58 procent av alla fall av Downs syndrom ha upptäckts, om alla kvinnor ≥ 35 år

(18 procent) valt att göra fostervattenprov [41]. I ytterligare tre, icke kontrollerade, studier, var motsvarande teoretiska sensitivitet och andel ”testpositiva” 67 procent och 24 procent [37], 57 procent och 21 procent [30] samt 64 procent och 13 procent [42].

Prenatal upptäckt av andra kromosomavvikelser än Downs syndrom

Många av de granskade studierna rapporterar också andelen prenatalt upptäckta fall av andra kromosomavvikelser med användandet av samma riskgräns som man använt vid screening för Downs syndrom. Vilka övriga kromosomavvikelser som inkluderats varierar, vilket försvårar jämförelser. I studier i oselektade populationer med minst medelhögt bevisvärde och minst fem fall av andra kromosomavvikelser varierade sensitiviteten mellan 33 och 92 procent (Tabell 3.1.1.1 och 3.2.2.2). I den svenska randomiserade NUPP-studien upptäcktes endast 31 procent av kromosomavvikelser andra än Downs syndrom genom ökad nackupplarning, men totalt upptäcktes 57 procent av fallen, via nackupplarning, missbildning på ultraljud eller annan riskfaktor [41]. Antalet födda med annan kromosomavvikelse än Downs syndrom var lika stor i den grupp som randomiserats till fostervattenprov på indikation ökad nackupplarning som i den grupp som randomiserades till fostervattenprov på indikation maternell ålder ≥ 35 år.

Utfall för foster med ökad nackupplarning och normala kromosomer

I en systematisk översiktsartikel från 2004 redovisas resultat från 11 studier publicerade 1997 till 2004, där man analyserat graviditetsutfallet för sammanlagt 2 128 foster med ökad nackupplarning (≥ 3 mm eller $\geq 95:e$ percentilen) och normal (eller okänd) kromosomuppsättning [29]. I ytterligare en studie från 2004 har 22 foster med nackupplarning ≥ 3 mm följts upp [13]. Studierna är mycket heterogena med olika riskgränser, olika slags populationer (högrisk eller oselektade) och olika definition av missbildning och missfall/fosterdöd/perinatal död. Av denna anledning är det inte meningsfullt att jämföra förekomst av olika slags utfall mellan studierna. Endast tre studier har kontrollgrupp

som möjliggör jämförelse med utfall för foster med normal nackupplarning [5,30,36]. Två av dessa är gjorda i selekterade populationer med ökad sannolikhet för kromosomavvikelse [5,36] och en i en oselektad population [30]. Förekomst och positiv och negativ ”likelihood-kvot” (LR) för olika utfall presenteras i Tabell 3.1.1.3. Ökad nackupplarning var signifikant relaterat till ökad risk för missbildning och missfall, men inte till ökad risk för perinatal död. Resultaten beträffande missfall och fosterdöd måste tolkas försiktigt, eftersom hög andel graviditetsavbrytanden interfererar med naturalförloppet i alla studier om nackupplarning. Resultaten visar också att ”normal” nackupplarning inte påtagligt minskar risken för missbildning, missfall eller senare fosterdöd.

Effekt av införd screening på antal födda med Downs syndrom och på frekvensen invasiva test i populationen

Eftersom kontrollgrupper saknas i nästan alla studier om screening för kromosomavvikelse är det svårt att uttala sig om effekten av screeningen på andelen födda barn med Downs syndrom. Den svenska randomiserade NUPP-studien är den enda studien som kliniskt jämför nackupplarningsmätning med åldersbaserad screening för Downs syndrom under samma tidsperiod [41]. Deltagande kvinnor randomiserades till endera av två olika strategier för screening av Downs syndrom, som jämfördes i klinisk praxis: riskvärdering baserad på nackupplarningsmätning i kombination med kvinnans ålder (ultraljud vid 12–14 veckor; studiegruppen) mot riskvärdering baserad på kvinnans ålder (ultraljud vid 16–18 veckor; kontrollgruppen). I båda strategierna ingick att missbildning vid ultraljundsundersökning och tidigare graviditet med kromosomavvikelse var indikation för invasiv provtagning. För att undvika påverkan på resultaten av att screeningen utfördes vid olika tidpunkter användes antal levande födda barn med Downs syndrom som primär utfallsvariabel. Antalet levande födda barn med Downs syndrom var 10 respektive 16, en inte signifikant skillnad ($p=0,25$). Hos två av de barn som föddes med Downs syndrom i studiegruppen hade nackupplarningen inte kunnat utföras pga för långt gången graviditet. Hos tre av de barn som föddes med Downs syndrom i kontrollgruppen hade kvinnan avböjt invasiv provtagning trots att hon var 35 år eller äldre, och i ett fall där diagnosen Downs syndrom ställts med fostervattenprov före

22 veckor valde kvinnan att fullfölja graviditeten. Detta kan jämföras med att den totala sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom före 22 graviditetsveckor var 76 procent i studiegruppen mot 61 procent i kontrollgruppen ($p=0,12$; 95% konfidensintervall för skillnaden -3 procent till 34 procent). Om endast fall som upptäcktes via nackupplärning respektive ålder ≥ 35 år (samt ultraljudsfynd eller tidigare kromosomavvikelse) inkluderas, var upptäcktsfrekvensen 71 procent respektive 51 procent ($p=0,06$; 95% konfidensintervall för skillnaden 0 procent till 39 procent).

Frekvensen utförda fostervattenprov i de analyserade studierna framgår av tabellerna. I NUPP-studien var andelen test positiva 3,6 procent i studiegruppen jämfört med 18 procent när ålder ≥ 35 år användes som "test" (kontrollgruppen). I verkligheten valde dock 8 procent av kvinnorna i studiegruppen och 11 procent av de i kontrollgruppen att genomgå invasivt test. Många studier rapporterar inte frekvensen invasiva test i den studerade populationen utan endast andelen som var positiva i testet. I de studier som rapporterar frekvensen invasiva test är den ofta betydligt högre än andelen testpositiva, t ex 8,5 procent mot 1,9 procent i en nyligen publicerad dansk studie [56].

Studier av mer epidemiologisk karaktär har rapporterat om ökad frekvens invasiva test, ökat antal aborter pga Downs syndrom och en minskad [12,20,25], eller oförändrad [39] andel födda barn med Downs syndrom efter införandet av generell screening för Downs syndrom. Alla har haft historiska kontroller (över lång tid), vilket gör bedömningen av sambandet med förändringar i screeningsmetod osäker.

Diskussion

De granskade studierna uppvisar stor variation i såväl sensitivitet som i andel testpositiva. Av detta skäl kan någon sammanvägd sensitivitet för nackupplärning som metod inte räknas ut. Förklaringar till variationerna är olikheter i definition av hög risk (fler fall av Downs syndrom upptäcks och fler kvinnor kommer att definieras som testpositiva om gränsen för ökad risk definieras som 2 mm jämfört med om den definieras som 3 mm eller om riskgränsen är $1/300$ jämfört med om den

är 1/100), typ av population (i en högriskpopulation, bestående av hög andel äldre gravida eller kvinnor där avvikelser upptäckts vid ultraljudsundersökning kommer andelen testpositiva att vara högre än i en oselektad population) och grad av uppföljning. Om en studie inkluderar få fall av kromosomavvikelse ökar osäkerheten i den uppmätta sensitiviteten, vilket uttrycks genom ett stort konfidensintervall. Ett exempel på detta är den australiensiska studie som redovisade 100-procentig upptäckt av Downs syndrom, där endast fem fall av Downs syndrom ingick [45]. Det 95-procentiga konfidensintervallet för sensitiviteten var 55–100 procent. I den danska studien av Wöjdemann och medarbetare ingick endast 12 fall av Downs syndrom, varför den höga sensitiviteten måste tolkas med försiktighet (konfidensintervall 43–95 procent) [56].

Studierna där nackuppklärningsmätningen inte använts kliniskt förefaller ha något lägre sensitivitet för upptäckt av Downs syndrom i förhållande till andelen testpositiva än de studier där metoden användes kliniskt. Styrkan i denna typ av ”icke-interventionella” studier ligger i att man genom att undvika intervention i första trimestern (i form av att fall med kromosomavvikelse som diagnostiserats tidigt leder till legal abort) kan jämföra olika screeningsmetoder eller kombinationer av metoder utförda vid olika tidpunkt i graviditeten [15,27,28,54]. Däremot vet man inte om resultaten skulle gälla i ”verkligheten”, t ex beträffande hur stor andel av kvinnorna som skulle acceptera invasiv provtagning vid ökad risk. Det är oklart vad en lägre sensitivitet i de ”icke-interventionella” studierna skulle kunna bero på. Det har framkastats att den låga andelen lyckade mätningar i flera av dessa studier (73 procent i studien av Crossley och medarbetare, 91 procent i studien av Wald och medarbetare och 93 procent i studien av Malone och medarbetare) beroende på bristande motivation hos undersökarna när testet inte används kliniskt, skulle kunna påverka [15,54,28].

Skillnader i kvalitet på mätningarna är sannolikt en viktig förklaring till skillnader i resultat mellan olika studier. Både i studierna FASTER och SURUSS inkluderades extern kvalitetsbedömning av alla nackuppklärningsmätningar [28,54]. I SURUSS-studien bedömdes 9 procent av utförda mätningar ha otillfredsställande kvalitet, särskilt om mätningarna gjordes mycket tidigt (6–9 veckor) eller sent (14–16 veckor) i

graviditeten (mätningar vid dessa veckor låg inte till grund för beräkning av testets sensitivitet) [54]. Man kunde också visa att andelen mätningar som bedömdes icke tillfredsställande minskade i slutet av studien, samt att operatörer med mindre än 200 mätningar hade högre andel icke tillfredsställande mätningar än de med fler mätningar. Båda resultaten stödjer att andelen tillfredsställande mätningar ökar med ökad erfarenhet. Störst andel lyckade mätningar av tillfredsställande kvalitet fann man vid 12 fullgångna graviditetsveckor. Man kunde också visa att sensitiviteten för nackuppklärningscreening ökade om endast mätningar av acceptabel kvalitet enligt extern bedömning inkluderades. De flesta av de studier som använt riskberäkningsprogram från Fetal Medicine Foundation har också fått viss kvalitetskontroll av sina mätningar vid centret (jämförelser av medianvärden och stickprovskontroller av nackuppklärningsbilder). Såväl sensitivitet som andel testpositiva kan påverkas om medianvärdena av mätningarna hos någon som utför mätningen eller vid ett centrum inte har samma distribution som den som ligger till grund för riskberäkningen. Resultat från studier av reproducerbarheten för nackuppklärningsmätning redovisas längre fram i rapporten (Kapitel 6).

Det bör framhållas att i studier där screeningtestet för Downs syndrom används kliniskt sker en överskattning av sensitiviteten genom att foster med Downs syndrom vars mor uppvisar ett negativt testresultat i lägre utsträckning kommer till undersökarnas kännedom (eftersom kvinnan ofta avstår invasiv provtagning) än foster med Downs syndrom vars mor uppvisar ett positivt testresultat (eftersom kvinnan ofta genomgår invasiv provtagning), såvida inte alla fall av missfall/fosterdöd *efter* ett screeningtest undersöks med kromosomanalys. Alla screeningtest för Downs syndrom identifierar fall som annars skulle leda till spontan fosterdöd; det har beräknats att 43 procent av graviditeter med Downs syndrom leder till fosterdöd mellan 12 graviditetsveckor och fullgången tid, och att 23 procent leder till fosterdöd mellan 18 graviditetsveckor och fullgången tid [32]. Detta innebär också att det inte går att jämföra sensitivitet för test som utförs vid olika tidpunkter i graviditeten.

Det är idag oklart om mer effektiva screeningsmetoder leder till att färre kvinnor verkligen genomgår invasiv provtagning. Det är rimligt att tro

att kvinnor som deltar i en studie avseende en ny metod (exempelvis nackupplarning) är benägna att hålla fast vid redan etablerade indikationer för invasiv provtagning. För att dra nytta av effektiva screeningsmetoder för Downs syndrom i form av färre missfall per prenatalt upptäckt fall av Downs syndrom krävs att invasiv provtagning i största möjliga utsträckning begränsas till de kvinnor som hamnar i högriskgruppen enligt testet.

Kunskapsluckor

Vi vet inte om användning av nackupplarningscreening påverkar antalet barn som föds med Downs syndrom.

Tabell 3.1.1.1 Screening för Downs syndrom och andra kromosomavvikelser med nackuppkklarning, där ett absolutmått i millimeter eller 95:e percentilen av nackuppkklaringsvärdet hos foster utan kromosomavvikelse använts som gräns för att definiera en högriskgrupp.

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Test	Referens- standard	Kompe- tens hos undersök- aren
			Typ/Antal foster	Medel- ålder (andel ≥35 år)			
Schuchter 2001 [43] Österrike	Prospektiv kohort/ NT kliniskt använt 1994–1998	Utvärdera sekventiell screening för DS	Oselekte- rad/9 342	28 (11%)	NT ≥2,5 mm	Kromosom- analys eller klinisk bedömning	God
Hafner 1998 [19] Österrike	Prospektiv kohort/ NT kliniskt använt 1993–1996	Utvärdera NT i låg- riskpopu- lation	Oselekte- rad/4 233	28 (7%)	NT ≥2,5 mm	Kromosom- analys eller klinisk bedömning	"Erfarna" – ej närmare specifice- rat
Wayda 2001 [55] Ungern	Prospektiv kohort/ NT kliniskt använt 1995–1998	Utvärdera NT	Oklart/ 6 841 gra- viditeter	31 (38%)	NT ≥2,5 mm	Oklart, troligen kromosom- analys eller klinisk bedömning	Troligen god – lokal utbildning

Resultat- mått	Resultat						Bevisvärde Kommentar
	Prevalens Downs syndrom (antal fall)	"Success rate" NT- mätning	Andel falskt positiva (andel test- positiva)	Verklig frekvens invasiva test	Sensi- tivet Downs syndrom (95% KI)	Sensi- tivet övriga aneup- loidier	
DS/ annan kro- mosomav- vikelse	2,0/1 000 (19)	Anges ej	2,3% (2,4%)	7,2%	58% (34–80) LR 25,6 (12,6–46,7)	92% (11/12)	Högt
DS/ annan kro- mosomav- vikelse	1,6/1 000 (7)	98%	1,1% (1,8%)	8,5%	43% (10–82) LR 25,5 (5,1–77,6)	80% (8/10)	Medelhögt (högt enligt Quadas men endast 7 fall av DS med mycket stort KI för sensitivitet drar ned)
DS/ annan kro- mosomav- vikelse	2,4/1 000 (17)	Anges ej, troligen 100%	4,3% (4,4%)	8,9%	100% (84–100) LR 23,5 (13,5–38,2)	94% (15/16)	Medelhögt (högt enligt Quadas men flera oklarheter i beskrivningen drar ned) Sannolikt högrisk- population

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.1.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Test	Referens- standard	Kompe- tens hos undersö- karen
			Typ/Antal foster	Medel- ålder (andel ≥35 år)			
Acacio 2001 [3] Brasilien	Prospektiv kohort/ NT ej använt kliniskt. Tidsperiod anges ej	Att med ROC- kurva defi- niera bästa riskgräns för NT och sen utvärdera denna	Högrisk/ 230	– (medel: 36) (–)	NT ≥2,5 mm	Kromosom- analys	God (certifie- rade av FMF)
Rozenberg 2002 [40] Frankrike	Prospektiv kohort/ NT kliniskt använt 1994–1997	Utvärdera kombine- rat test i första trimestern	Oselekte- rad/6 234	31 (cirka 25%)	NT ≥3 mm	Anges ej, troligen kromosom- analys eller klinisk bedömning	Anges ej
Audibert 2001 [4] Frankrike	Prospektiv kohort/ NT kliniskt använt 1994–1997	Att jäm- föra olika metoder för scre- ning för DS	Lågrisk eller oselekte- rad (kvinnor <38 år exkl)/ 4 308	– (medel: 30) (14%) 35–37 år)	NT ≥3 mm NT ≥95:e perc	Kromosom- analys eller klinisk bedömning	Anges ej

Resultat-mått	Resultat						Bevisvärde Kommentar
	Prevalens Downs syndrom (antal fall)	"Success rate" NT- mätning	Andel falskt positiva (andel test- positiva)	Verklig frekvens invasiva test	Sensi- tivet Downs syndrom (95% KI)	Sensi- tivet övriga aneup- loidier	
DS/ annan kro- mosomav- vikelse	52/1 000 (12)	100%	15,1% (18,3%)	Troligen 100%	75% (43–95) LR 5,0 (2,1–10,6)	64% (7/11)	Högt (i högrisk- population) NT mätt på kvinnor som kom för invasivt test pga ökad risk för kromo- somavvikelse enligt andra riskfaktorer
DS	2,2/1 000 (21)	98,6%	2,8% (3%)	8,6%	62% (38–82) LR 22,1 (11,6–38,9)	–	Medelhögt Kvinnor ≥38 år exklu- derade
DS/ annan kro- mosomav- vikelse	2,8/100 (12)	95%	<u>3 mm:</u> 2,2% (2,3%) <u>95:e perc:</u> 5,8% (6%)	7,6%	<u>3 mm:</u> 58% (28–85) LR 2,9 (10,5–57,7) <u>95:e perc:</u> 75% (43–94) LR 12,9 (5,8–25–0)	58% (7/12) Anges ej	Högt Cystiska hygrom inklu- derade

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.1.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Test	Referens- standard	Kompe- tens hos undersö- karen
			Typ/Antal foster	Medel- ålder (andel ≥35 år)			
Pajkrt 1998 [37] Neder- länderna	Prospektiv kohort/ NT kliniskt använt 1994–1997	Utvär- dera NT i oselekte- rad popu- lation	Oselekte- rad/1 473	– (medel: 31) (–)	NT ≥3 mm	Kromosom- analys eller klinisk bedömning	Anges ej
Taipale 1997 [49] Finland	Prospektiv kohort/ NT kliniskt använt 1993–1995	Fastställa effektivi- teten av NT för screening för kro- mosom- avvikelse	Oselek- terad (kvinnor ≥40 år exkl)/ 10 010	29	NT ≥3 mm eller cystiskt hygrom	Kromosom- analys eller klinisk bedömning	Oklart
Monni 2005 [31] Italien	Prospektiv kohort/ NT använt kliniskt 2001– 2004	Utvärdera NT och näsbens- undersök- ning för screening för DS	Anges ej/ 16 609	32	NT ≥95:e perc (FMF)	Kromosom- analys eller klinisk bedömning	God för NT (certi- fierade av FMF)

Resultat-mått	Resultat						Bevisvärde Kommentar
	Prevalens Downs syndrom (antal fall)	"Success rate" NT- mätning	Andel falskt positiva (andel test- positiva)	Verklig frekvens invasiva test	Sensi- tivet Downs syndrom (95% KI)	Sensi- tivet övriga aneup- loidier	
DS/ annan kro- mosomav- vikelse	6,1/1 000 (9)	95,7%	1,8% (2,2%) (cystiska hygrom exkl)	24%	67% (30–93) LR 36,1 (12,2–89,4)	33% (2/6)	Medelhögt (högt enligt Quadas, men oklar selektion och population – oselekte- rade enligt författarna men hög pre- valens DS) Cystiska hygrom, miss- bildningar exkluderade
DS/ annan kro- mosomav- vikelse	1,3/1 000 (13)	98,6%	0,7% (0,8%)	Anges ej	54% (25–81) LR 78,0 (30,3– 169,4)	85% (11/13)	Högt, dock räknades kvinnor där NT ej lyckades som testnegativa Vaginal undersök- ningsteknik på alla
DS/ annan kro- mosomav- vikelse	5,8/1 000 (96)	100% (ej lyckade mätningar exkl)	4,5% (4,9%)	Anges ej	75% (65–83) LR 15,9 (12,3–20,3)	84% (38/45)	Medelhögt (högt enligt Quadas men oklar beskrivning av popula- tionen)

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.1.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Test	Referens- standard	Kompe- tens hos undersö- karen
			Typ/Antal foster	Medel- ålder (andel ≥35 år)			
Comas 2002 [14] Spanien	Prospektiv kohort/ NT kliniskt använt 1996– 2001	Utvärdera NT som enskild markör för DS	Oselekte- rad/11 281	32 (25%)	NT ≥95:e perc (egna medi- aner)	Kromosom- analys eller klinisk bedömning	”Välträ- nade” – ej närmare specifice- rat
Brizot 2001 [9] Brasilien	Prospektiv kohort/ NT använt kliniskt. Patienter inklude- rade före 1999	Utvärdera NT i kom- bination med ålder för DS	Anges ej/ 2 996	28 (19%)	NT ≥95:e perc (FMF)	Kromosom- analys eller klinisk bedömning	God (certifie- rade av FMF)
Snijders 1999 [47] Stor- britannien	Prospektiv kohort/ testet använt kliniskt. Tidsperiod anges ej	Utvärdera NT för screening för DS	Oklart/ 96 127	31	NT ≥95:e perc (FMF)	Kromosom- analys eller klinisk bedömning	”Adekvat tränade“ (troligen certifie- rade av FMF)

Resultat-mått	Resultat						Bevisvärde Kommentar
	Prevalens Downs syndrom (antal fall)	"Success rate" NT- mätning	Andel falskt positiva (andel test- positiva)	Verklig frekvens invasiva test	Sensi- tivet Downs syndrom (95% KI)	Sensi- tivet övriga aneup- loidier	
DS/ annan kro- mosomav- vikelse	4,6/1 000 (52)	Anges ej	4,9% (5,3%)	Anges ej	92% (82–98) LR 18,8 (13,7–25,4)	54% (36/66)	Medelhögt (högt enligt Quadas men andel ej mätta/ej uppföljda anges ej, drar ned något) NT mätt gra- viditetsvecka 10–16
DS/ annan kro- mosomav- vikelse	3,3/1 000 (10)	100%	7,1% (7,4%)	5,9%	90% (55–100) LR 12,6 (5,7–24,4)	75% (9/12)	Medelhögt (högt enligt Quadas men 15% ej upp- följda drar ned)
DS/ annan kro- mosomav- vikelse	3,4/1 000 (326)	Anges ej	4,7% (5,0%)	9,6%	72% (67–77) LR 15,2 (15,2–17,4)	71% (229/ 325)	Medelhögt (högt enligt Quadas men oklart hur stor andel som följdes upp och hur, samt att siffrorna ej stämmer drar ned)

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.1.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Test	Referens- standard	Kompe- tens hos undersök- aren
			Typ/Antal foster	Medel- ålder (andel ≥35 år)			
Zoppi 2001 [58] Italien	Prospektiv kohort/ NT kliniskt använt 1996– 2001	Utvärdera NT med olika risk- gränser	Anges ej/ 10 157	33 (–)	NT ≥1,5 res- pektive 2 MoM (tro- ligen- median värden från samma popula- tion)	Anges ej	Anges ej men mät- ning enligt FMF:s riktlinjer
Malone 2005 [28] (FASTER) USA	Prospektiv kohort/ NT ej använt kliniskt i första tri- mestern 1999– 2002	Jämföra olika screening- kombina- tioner för DS	Oselek- terad/ 33 546	– Medel: 30 (22%)	Sensi- tivet för 5% FPR med använd- ande av MoM (egna medi- aner)	Kromosom- analys eller klinisk bedömning	”Special- tränade” – ej närmare specifice- rat
Wald 2003 [54] (SURUSS) Stor- britannien	Prospektiv kohort/ testet ej använt kliniskt	Jämföra olika screening- kombina- tioner för DS	Oselek- terad/ 39 983	29 (16%)	Sensi- tivet för 5% FPR med använd- ande av MoM (egna medi- aner)	Kromosom- analys eller klinisk bedömning	Troligen god. FMF liknande utbildning

Resultat-mått	Resultat						Bevisvärde Kommentar
	Prevalens Downs syndrom (antal fall)	"Success rate" NT- mätning	Andel falskt positiva (andel test- positiva)	Verklig frekvens invasiva test	Sensi- tivet Downs syndrom (95% KI)	Sensi- tivet övriga aneup- loidier	
DS/ annan kro- mosomav- vikelse	6,3/1 000 (64)	100%	1,5 MoM: 4,6% (6,2%) 2 MoM: 1,5% (3,0%)	Anges ej	1,5 MoM: 81% (70–90) LR 17,8 (13,1–23,8) 2 MoM: 64% (51–76) LR 41,8 (28,9–59,3)	1,5 MoM: 72% (33/46) 2 MoM: 70% (32/46)	Medelhögt 11% ej upp- följda. Anges att utfallet erhölls från kvinnorna själva
DS	2,6/1 000 (87)	92,9% godkända och använda för statis- tik; 95,5% mätta	Räknat på 5% FPR (andel testposi- tiva kan ej räknas ut)	Anges ej	63% v 11 60% v 12 55% v 13 (cystiska hygrom exkl) KI kan ej räknas ut; endast pro- cent anges	–	Högt Något oklar selektion. 3% ej upp- följda
DS	2,1/1 000 (85)	91%	Räknat på 5% FPR (andel testposi- tiva kan ej räknas ut)	Anges ej	46% KI kan ej räknas ut, endast % anges	–	Högt NT ej testat kliniskt. Oklar selek- tion. Högre sensitivitet om bara acceptabla mätningar inkluderas (52%) och om opera- törsspecifika medianer används (58%)

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.1.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Test	Referens- standard	Kompe- tens hos undersök- karen
			Typ/Antal foster	Medel- ålder (andel ≥35 år)			
Lam 2002 [27] Hong Kong	Prospektiv kohort/ testet ej använt kliniskt 1997– 2000	Jämföra 1:a och 2:a trimester screening för DS	Oselekte- rad/16 237	– medel: 31 (19%)	Sensiti- viteten för 5% FPR med NT (egna medi- aner)	Kromosom- analys eller klinisk bedömning	”Tränade obstetri- ker” – ej närmare specifice- rat

DS = Downs syndrom

FMF = Fetal Medicine Foundation

FPR = False positive rate, andel falskt positivt testresultat

KI = Konfidensintervall

LR = Likelihood-kvot

MoM = Multiple of the median

NT = Nuchal translucency, engelsk term för nackupplarning

Perc = Percentilen

ROC = Receiver operator characteristic

Exkluderade: von Kaisenberg [57], Borruto [7], Michailidis [30], Fukada [16], Böhmer [6], Kadir [24] (lågt bevisvärde); Jemmali [21] (endast fall av ökad NT); Jou [23], Tsai [53] (< 5 fall av DS); Josefsson [22] (inga fall av DS); Bilardo [5], Orlandi [35] (högriskpopulationer + publicerad före 1999).

Resultat- mått	Resultat						Bevisvärde Kommentar
	Prevalens Downs syndrom (antal fall)	"Success rate" NT- mätning	Andel falskt positiva (andel test- positiva)	Verklig frekvens invasiva test	Sensi- tivet Downs syndrom (95% KI)	Sensi- tivet övriga aneup- loidier	
DS	2,3/1 000 (35)	99,8	Anges ej; räknat på 5% FPR (andel testposi- tiva kan ej räknas ut)	Anges ej	61% KI kan ej räknas ut, endast % anges	–	Högt Ej testat kliniskt. Foster med missbild- ningar, andra kromosom- avvikelser än DS, missfall exkluderade. 6% ej upp- följda

Tabell 3.1.1.2a Screening för Downs syndrom och andra kromosomavvikelser med nackuppkläring, där nackuppklärningsmätningen kombinerats med kvinnans ålder för att beräkna risken för Downs syndrom. RCT.

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period Syfte med studien	Population		Inter- vention	Kontroll	Referens- standard	Kompe- tens hos undersök- karen
		Typ/ antal foster	Medel- ålder (andel ≥35 år)				
Saltvedt 2005 [41] Sverige	RCT 1999–2002 Jämföra två modeller av screening för DS med hänsyn till antal födda barn med DS	Oselekte- rad/19 796 (arm 1), 19 796 (arm 2)	<u>Arm 1:</u> 30,1 ± 4,9 (19,3%) <u>Arm 2:</u> 30,2 ± 4,9 (19,4%)	<u>Arm 1:</u> Ultraljud vecka 12–14 inkl NT Invasivt test om risk för DS ≥1/250	<u>Arm 2:</u> Ultraljud vecka 15–20 Invasivt test om ålder ≥35 år	Kromosom- analys eller klinisk uppföljning	God för NT (FMF-certi- fiering)

Prevalens Downs syndrom (antal fall)	”Success rate” NT-mätning	Resultat				Bevisvärde Kommentar
		Andel falskt positiva (andel test-positiva)	Verklig frekvens invasiva test	Levande födda med Downs syndrom Sensitivitet Downs syndrom (95% KI)	Levande födda med övriga aneupl Sens övr aneupl	
<u>Arm 1:</u> 2,8/1 000 (55)	<u>Arm 1:</u> Av randomiserade	<u>Arm 1:</u> Enligt studiedesign*:	<u>Arm 1:</u> 8%	<u>Arm 1:</u> Lev födda med DS: 10	<u>Arm 1:</u> Lev födda: 10	Medelhögt Trots sin storlek saknade studien power att upptäcka skillnader i det primära utfallsmåttet
<u>Arm 2:</u> 2,2/1 000 (43)	foster 82%. Av levande foster 91%. Av levande foster med rätt gestationsålder 96%	3,8% (4,0%) (räknat på alla randomiserade); 4,2% (4,4%) (räknat på randomiserade med levande foster vid ultraljud)	<u>Arm 2:</u> 11%	Sens 76% (63–87) LR 9,7 (7,0–13,3) (räknat på alla indikationer för invasivt test)	Sens 77% (27/35) (räknat på alla indikationer för invasivt test);	
	<u>Arm 2:</u> –	Enligt bara NT: 2,8% (3,0%) (räknat på alla randomiserade); 3,1% (3,3%) (räknat på randomiserade med levande foster vid ultraljud)		Sens 71% (57–82) LR 16,9 (11,9–23,3) (räknat på invasivt test på indikation enligt studiedesign)	Sens 57% (20/35) (räknat på invasivt test enligt studiedesign);	Relevant för svenska förhållanden
		<u>Arm 2:</u> Enligt studiedesign*: 18,3% (18,4%) (räknat på alla randomiserade); 20,1% (20,2%) (räknat på randomiserade med levande foster vid ultraljud)		Sens 71% (57–83) LR 23,2 (16,1–32,3) (räknat på endast NT som riskindikator)	<u>Arm 2:</u> Lev födda: 9	
		Enligt bara ålder: 19,4% (19,4%) (räknat på alla randomiserade); 18,2% (18,2%) (räknat på randomiserade med levande foster vid ultraljud)		<u>Arm 2:</u> Lev födda med DS: 16	Sens 77% (27/35) (räknat på alla indikationer för invasivt test)	
				Sens 61% (45–76) LR 5,7 (3,7–8,5) (räknat på alla indikationer för invasivt test)	Sens 71% (25/35) (räknat på invasivt test enligt studiedesign)	
				Sens 51% (35–67) LR 2,5 (2,5–3,9) (räknat på invasivt test på indikation enligt studiedesign)		
				Sens 58% (42–74) LR 3,2 (3,1–4,9) (räknat på endast ålder som riskindikator)		

Tabell 3.1.1.2b Screening för Downs syndrom och andra kromosomavvikelser med nackuppkklarning, där nackuppkklaringsmätningen kombinerats med kvinnans ålder för att beräkna risken för Downs syndrom. Övriga studier.

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Test	Referens- standard	Kompe- tens hos undersö- karen
			Typ/ Antal under- sökta	Medel- ålder (andel ≥35 år)			
Wöjdemann 2005 [56] Danmark	Prospektiv kohort/ kombine- rat första trimester- test använt kliniskt 1998–2001	Utvärdera kombinerat test i första trimestern i oselektad population	Oselek- terad/ 8 622	Medel: 29 (11%)	Risk ≥1/250 (FMF)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	God (certifie- rade av FMF)
Bussières 2004 [11] Frankrike	Prospektiv kohort/ kombine- rat första trimester- test använt kliniskt 2001–2002	Utvärdera kombinerat test i första trimestern med av- seende på sensitivitet och andel falskt posi- tiva test	Oselek- terad/ 14 414	Medel: 31	Risk ≥1/250 (egna ref värden)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	God (lokalt utbildnings- program, liknande FMF)
Muller 2003 [33] Frankrike	Prospektiv kohort/NT använt kliniskt (3 mm som gränsvärde) 1998–2001	Utvärdera kombine- rat första trimester- test	Tro- ligen oselek- terad/ 5 694	Anges ej	Risk ≥1/250 beräknad förlossning (egna referens- värden)	Anges ej	Blandad
Schwärzler 1999 [44] Stor- britannien	Prospektiv kohort/ testet använt kliniskt 1996–1997	Utvärdera NT i första trimes- tern för upptäckt av kromosom- avvikelser och hjärtfel	Oselek- terad/ 4 523	Medel 29	Risk ≥1/270	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	Troligen god ("special- tränade")

Prevalens Downs syndrom (antal fall)	"Success rate" NT- mätning	Resultat			Sensitivitet Downs syndrom (95% KI)	Sensitivitet övriga aneuploidier	Bevisvärde Kommentar
		Andel falskt positiva (andel test- positiva)	Verklig frekvens invasiva test	Anges ej			
1,4/1 000 (12)	97,5%	1,8% (1,9%)	8,5%	75% (43–95) LR 41,9 (18,9–81,5)	47% (7/15)	Högt	
3,5/1 000 (51)	98,6%	3,3% (3,6%)	Anges ej	62% (KI kan ej räknas ut; endast % anges) LR 18,8 (KI kan ej räknas ut)	Anges ej	Medelhögt Oklart om alla följdes upp	
4,6/1 000 (26)	100%	5% (5,3%)	Anges ej	62% (41–80) LR 12,3 (6,9–20,3)	67% (16/24)	Medelhögt (medelhögt enligt Quadas; oklar popu- lation och siffror som ej stämmer drar ned)	
2,6/1 000 (12)	Anges ej	4,7% (5,1%)	5,5%	83% (52–98) LR 17,7 (8,3–33,2)	64% (7/11)	Högt Oklart vad riskberäk- ningen base- rades på	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.1.2b fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med stiden	Population		Test	Referens- standard	Kompe- tens hos undersö- karen
			Typ/ Antal under- sökta	Medel- ålder (andel ≥35 år)			
Zoppi 2001 [58] Italien	Prospektiv kohort/ testet använt kliniskt 1996–2003	Utvärdera NT i första trimestern	Oselek- terad/ 10 157	33	Risk ≥1/300 (FMF)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	Anges ej men mät- ning enligt FMF:s riktlinjer
O'Callaghan 2000 [34] Australien	Prospektiv kohort/ testet använt kliniskt 1997–99	Redovisa resultat av införd NT- screening i Australien	Oselek- terad/ 1 000	32 (36%)	Risk ≥1/300 (FMF)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	God (certifie- rade av FMF)
Thilaganathan 1999 [52] Stor- britannien	Prospektiv kohort/ testet använt kliniskt 1994–1998	Utvärdera NT i första trimestern	Oselek- terad/ 9 753	Medel 29 (19%)	Risk ≥1/300 Risk ≥1/200 (FMF)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	God (certifie- rade av FMF)
Scott 2004 [45] Australien	Prospektiv kohort/ kombine- rat första trimester- test använt kliniskt 2000–2002	Utvärdera kombinerat test i första trimestern	Oklart/ 2 121	32 (29%)	Risk ≥1/300 (FMF)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	God (centret ackredite- rat av FMF)
Brizot 2001 [9] Brasilien	Prospektiv kohort/ testet använt kliniskt. Patienter inkluderade före 1999	Utvärdera NT i första trimestern	Anges ej/ 2 557	28 (19%)	Risk ≥1/300 (FMF)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	God (certifie- rade av FMF)

Prevalens Downs syndrom (antal fall)	"Success rate" NT- mätning	Resultat				Sensitivitet Downs syndrom (95% KI)	Sensitivitet övriga aneuploidier	Bevisvärde Kommentar
		Andel falskt positiva (andel test- positiva)	Verklig frekvens invasiva test	Anges ej				
6,3/1 000 (64)	100%	9,2% (9,7%)	Anges ej		91% (81–97) LR 9,8 (7,4–12,9)	84% (38/45)	Medelhögt 12% ej uppföljda	
8/1 000 (8)	Anges ej	6,2% (6,8%)	16,7%		75% (35–97) LR 12 (4,2–27,7)	100% (3/3)	Högt (enligt Quadas men endast 8 fall av DS)	
2,1/1 000 (21)	90%	<u>1/300:</u> 8% (8,1%) <u>1/200:</u> 4,7% (4,9%)	Anges ej		81% (58–95) LR 10,1 (5,8–16,3) 76% (53–92) LR 16,1 (9,1–26,3)	89% (25/28) 86% (24/28)	Högt Max 5 min för mätning i samband med "booking scan"	
2,4/1 000 (5)	100%	5,5% (5,7%)	13%		100% (55–100) LR 18,2 (5,8–43,9)	58% (7/12)	Medelhögt (högt enligt Quadas men oklar popula- tion, uppfölj- ning och få fall drar ned)	
4/1 000 (10)	100%	7,5% (7,9%)	5,9%		90% (56–100) LR 10,8 (4,9–20,8)	75% (9/12)	Medelhögt (högt enligt Quadas men 15% ej uppföljda drar ned)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.1.2b fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population		Test	Referens- standard	Kompe- tens hos undersö- karen
			Typ/ Antal under- sökta	Medel- ålder (andel ≥35 år)			
Gasiorek- Wiens 2001 [17] Tyskland, Schweiz, Österrike	Prospektiv kohort/ testet använt kliniskt. Tidsperiod anges ej	Utvärdera NT i första trimestern	Anges ej/ 21 959	33 (36%)	Risk ≥1/300 (FMF)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	God (certifie- rade av FMF)
Snijders 1999 [47] Stor- britannien	Prospektiv kohort/ testet använt kliniskt	Utvärdera NT i första trimestern	Oklart/ 96 127	31	Risk ≥1/300 (FMF)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	"Adekvat tränade" (troligen certifie- rade av FMF)
Theodor- opoulos 1998 [51] Grekland	Prospektiv kohort/ testet använt kliniskt. Pati- enter med förlossning före juli 1996 inklu- derade	Utvärdera NT i första trimestern	Oklart/ 3 550	29	Risk ≥1/300 (FMF)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	God (certifie- rade av FMF)

Prevalens Downs syndrom (antal fall)	"Success rate" NT- mätning	Resultat				Bevisvärde Kommentar
		Andel falskt posi- tiva (andel testposi- tiva)	Verklig frekvens invasiva test	Sensitivitet Downs syndrom (95% KI)	Sensitivi- tet övriga aneup- loidier	
9,6/1 000 (184)	100%	12,9% (13,6%)	Anges ej	88% (82–92) LR 7,7 (6,6–8,9)	92% (214/232)	Högt (i hög- riskpopula- tion) "Self-selec- ted" popu- lation, 36% ≥35 år. 6% ej uppföljda
3,4/1 000 (326)	Anges ej	8,5% (8,8%)	Anges ej	82,2% (78–86) LR 9,7 (9,6–10,9)	78% (253/325)	Medelhögt Oklart hur stor andel som följdes upp och hur. Siffrorna stämmer ej. Riskgränsen användes ej kliniskt, kvinnorna fick välja invasivt test utifrån sin egen värdering av risken
3,1/1 000 (10)	Anges ej	4,6% (4,8%)	10,6%	91% (59–100) LR 19,9 (9,4–37,5)	100% (11/11)	Medelhögt Fall av fosterdöd ej kromosom- undersökta. Troligen oselekterad population

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.1.2b fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population		Test	Referens- standard	Kompe- tens hos undersö- karen
			Typ/ Antal under- sökta	Medel- ålder (andel ≥35 år)			
Pajkrt 1998 [37] Neder- länderna	Prospektiv kohort/NT använt kliniskt med 3 mm som riskgräns 1994–1997	Utvärdera NT i första trimestern i oselekterad population	Oklart/ 1 473	Medel: 31	Risk ≥1/300 (egna referens- värden)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	”Erfarna” undersö- kare – ej närmare specifice- rat
Prefumo 2005 [38] Stor- britannien	Prospektiv kohort/NT använt kliniskt (ej näsben och ductus venosus)	Utvärdera näsben och ductus venosus i tillägg till NT för upptäckt av DS	Hög- risk/ 544	37	Risk ≥1/300 (egna medianer)	Kromo- somanalys på alla	”Erfarna undersö- kare” – ej närmare specifice- rat
Tercanli 2002 [50] Schweiz	Prospektiv kohort/ testet använt kliniskt. Patien- ter med förlossning före maj 2001 inklu- derade	Utvärdera NT i första trimestern	Oklart/ 1 980	Medel: 30 (26%)	Risk ≥1/400 (FMF)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	”Adekvat utbildning” – ej närmare specifi- cerat
Schuchter 2002 [42] Österrike	Prospektiv kohort/ kombine- rat första trimester- test använt kliniskt 1997–2000	Utvärdera kombinerat test i första trimestern	Oselek- terad/ 4 802	– (13%)	Riskgräns anges ej (Alpha computer pro- gramme)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	”Erfarna under- sökare”, minst 50 under- sökningar under överinse- ende

Prevalens Downs syndrom (antal fall)	"Success rate" NT- mätning	Resultat		Sensitivitet Downs syndrom (95% KI)	Sensitivi- tet övriga aneup- loidier	Bevisvärde Kommentar
		Andel falskt posi- tiva (andel test- positiva)	Verklig frekvens invasiva test			
6,1/1 000 (9)	95,7%	19,3% (19,8%)	24%	100% (72–100) LR 5,2 (2,3–9,9)	67% (4/6)	Högt (men endast 9 fall av DS) Strukturella missbildningar exkl (ex hygrom)
86/1 000 (47)	100%	49,7% (53%)	100%	87% (74–95) LR 1,8 (1,2–2,5)	Anges ej	Högt (i högriskpopu- lation) Kvinnor som kom för invasivt test pga ökad risk för kromo- somalavvikelse inkluderade
7,6/1 000 (15)	Anges ej	10,4% (11%)	18%	93% (68–100) LR 8,9 (4,8–15,3)	86% (19/22)	Högt (högt enligt Quadas, men troligen högriskpopu- lation) 7% ej upp- följda
2,9/1 000 (14)	Anges ej	10,6% (12,5%)	6,2%	71% (42–92) LR 6,7 (3,2–12,5)	Anges ej	Högt Oklart vilken riskgräns man använt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.1.2b fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population		Test	Referens- standard	Kompe- tens hos undersö- karen
			Typ/ Antal under- sökta	Medel- ålder (andel ≥35 år)			
Malone 2005 [28] (FASTER) USA	Prospektiv kohort/ testet ej använt kliniskt i första trimestern 1999–2002	Jämföra olika scre- ening- kombina- tioner för DS	Oselek- terad/ 33 546	Medel 30 (22%)	Sensitivitet för 5% FPR (egna medianer)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	”Special- tränade” – ej närmare specifice- rat
Wald 2003 [54] (SURUSS) UK	Prospektiv kohort/ testet ej använt kliniskt 1996–2000	Jämföra olika scre- ening- kombina- tioner för DS	Oselek- terad/ 39 983	29 (16%)	Sensitivitet för 5% FPR (egna medianer)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	Troligen god (FMF- liknande utbildning)

Prevalens Downs syndrom (antal fall)	"Success rate" NT- mätning	Resultat				Bevisvärde Kommentar
		Andel falskt posi- tiva (andel test- positiva)	Verklig frekvens invasiva test	Sensitivitet Downs syndrom (95% KI)	Sensitivi- tet övriga aneup- loidier	
2,6/1 000 (87)	92,9% godkända och använda för statistik; 95,5% kunde mätas	Räknat på 5% FPR (andel test- positiva kan ej räknas ut)	Anges ej	70% (65–79) v 11 68% v 12 64% v 13 (cystiska hygrom exkl) KI för v 12 och 13 kan ej räknas ut, endast pro- cent anges	Anges ej	Högt Testet ej använt kliniskt i första tri- mestern. Sensitiviteten estimerad på en tänkt population med 1999 års åldersfördel- ning i USA. Oklar selek- tion och viss oklarhet om uppföljningen
2,1/1 000 (85)	91%	Räknat på 5% FPR (andel test- positiva kan ej räknas ut)	Anges ej	63% KI kan ej räknas ut, endast pro- cent anges	Anges ej	Högt Testet ej använt kli- niskt. Oklar selek- tion. Högre om operatörs- specifika medianer används

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.1.2b fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population		Test	Referens- standard	Kompe- tens hos undersö- karen
			Typ/ Antal under- sökta	Medel- ålder (andel ≥35 år)			
Crossley 2002 [15] Skottland	Prospektiv kohort/ testet ej använt kliniskt. Studie- tid 2 år, tidsperiod anges ej	Utvärdera kombinerat test i första trimestern	Oselek- terad/ 17 229	Medel: 30 (15%)	5% FPR (medi- aner, från samma popula- tion)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	God (utbildning i FMF:s regi)
Lam 2002 [27] Hong Kong	Prospektiv kohort/ testet ej använt kliniskt 1997–2000	Jämföra screening för DS i första och andra tri- mestern	Selek- terad/ lågrisk/ 16 237	Medel: 31 (19%)	1/320 (egna medianer)	Kromo- somanalys eller klinisk bedömning	”Erfarna obstetri- ker med träning” – ej närmare specifice- rat

DS = Downs syndrom

FMF = Fetal Medicine Foundation

FPR = Andel falskt positiva

NT = Nuchal translucency, engelsk term för nackupplarning

Exkluderade: Hackshaw [18] (metodstudie, ej egna data), Krantz [26] (lågt bevisvärde).

Prevalens Downs syndrom	"Success rate" NT- mätning	Resultat				Bevisvärde Kommentar
		Andel falskt posi- tiva (andel test- positiva)	Verklig frekvens invasiva test	Sensitivitet Downs syndrom (95% KI)	Sensitivi- tet övriga aneup- loidier	
2,6/1 000 (45)	73%	Räknat på 5% FPR (andel test- positiva kan ej räknas ut)	Anges ej	54% (37–71) LR 11 (6,8–17,3)	Anges ej	Högt Ej använt kliniskt, dock i vissa fall invasivt test om "stort NT". Låg andel lyckade mätningar
2,2/1 000 (35)	99,8%	Räknat på FPR 5% (andel test- positiva kan ej räknas ut)	Anges ej	69% (56–76) LR 14 (9–21)	Anges ej	Högt (högt enligt Quadas) Ej testat kliniskt. Foster med missbild- ningar, andra kromosom- avvikelser, missfall exklu- derade. 6% ej upp- följda

Tabell 3.1.1.3 Likelihood-kvot för missbildning, missfall eller perinatal död vid ökad nackupplarning.

	Bilardo 1998 [5]	Pajkrt 1999 [36]	Michailidis 2001 [30]
Riskgräns	≥3,0 mm	≥3,0 mm	≥95:e percentilen
Antal foster med ökad NT	49	64	235
Antal foster med normal NT	1 543	1 977	6 371
<i>Prevalens missbildningar</i>	2,8% (45/1 592)	–	1,7% (114/6 606)
LR+ (95% KI)	9,8 (4,1–22,0)	–	3,1 (1,6–5,5)
LR– (95% KI)	0,8 (0,6–0,9)	–	0,9 (0,9–1,14)
<i>Prevalens missfall</i>	2,2% (35/1 592)	2,3% (47/2 041)	0,9% (58/6 606)
LR+ (95% KI)	5,1 (1,1–15,2)	4,4 (1,1–11,6)	4,1 (1,7–8,2)
LR– (95% KI)	0,88 (0,7–0,98)	0,90 (0,7–0,98)	0,89 (0,9–1,2)
<i>Prevalens perinatal död</i>	1,9 (30/1 592)	1,7 (35/2 041)	0,5% (33/6 606)
LR+ (95% KI)	1,1 (0,03–9,5)	0,9 (0,03–7,5)	2,7 (0,5–8,0)
LR– (95% KI)	1,0 (0,8–1,0)	1,0 (0,9–1,0)	0,9 (0,9–1,4)

KI = Konfidensintervall

LR = Likelihood-kvot

NT = Nuchal translucency, engelsk term för nackupplarning

Referenser

1. Missbildningsregistret, Epidemiologiskt Centrum, Socialstyrelsen. Stockholm; 2004.
2. SBU. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1998. SBU-rapport nr 139.
3. Acacio GL, Barini R, Pinto Junior W, Ximenes RL, Pettersen H, Faria M. Nuchal translucency: an ultrasound marker for fetal chromosomal abnormalities. *Sao Paulo Med J* 2001;119:19-23.
4. Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Champagne C, Frydman R. [Diagnosis of trisomy 21: nuchal translucency and/or serum markers?]. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29:599-604.
5. Bilardo CM, Pajkrt E, de Graaf I, Mol BW, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:401-6.
6. Böhmer S, Lampe S, Blumel P. [Nuchal translucency measurement – an effective method for early recognition of fetal disease?]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2003;207: 79-83.
7. Borruto F, Comparetto C, Acanfora L, Bertini G, Rubaltelli FF. Role of ultrasound evaluation of nuchal translucency in prenatal diagnosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002;29:235-41.
8. Brambati B, Cislighi C, Tului L, Alberti E, Amidani M, Colombo U, et al. First-trimester Down's syndrome screening using nuchal translucency: a prospective study in patients undergoing chorionic vil-
lus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:9-14.
9. Brizot ML, Carvalho MH, Liao AW, Reis NS, Armbruster-Moraes E, Zugaib M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:652-5.
10. Bui TH, Evans MI. [Prenatal diagnosis, after 20 years. Still unclear which test is the best, for whom, and when]. *Läkartidningen.* 1995;92:1201-4.
11. Bussi eres L, Rozenberg P, Bault JP, Ville Y. [First trimester Down syndrome screening program using nuchal translucency and maternal serum markers: the Echo PAPP-A.78 study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;33:S61-6.
12. Cheffins T, Chan A, Haan EA, Ranieri E, Ryall RG, Keane RJ, et al. The impact of maternal serum screening on the birth prevalence of Down's syndrome and the use of amniocentesis and chorionic villus sampling in South Australia. *BJOG* 2000;107:1453-9.
13. Cheng CC, Bahado-Singh RO, Chen SC, Tsai MS. Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;84:5-9.
14. Comas C, Torrents M, Munoz A, Antolin E, Figueras F, Echevarria M. Measurement of nuchal translucency as a single strategy in trisomy 21 screening: should we use any other marker? *Obstet Gynecol* 2002;100:648-54.

15. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002; 109:667-76.
16. Fukada Y, Takizawa M, Amemiya A, Yoda H, Kohno K, Hoshi K. Detection of aneuploidy with fetal nuchal translucency and maternal serum markers in Japanese women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:1124-5.
17. Gasiorek-Wiens A, Tercanli S, Kozlowski P, Kossakiewicz A, Minderer S, Meyberg H, et al. Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:645-8.
18. Hackshaw AK, Wald NJ. Assessment of the value of reporting partial screening results in prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2001;21:737-40.
19. Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10–13 in 4233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn* 1998;18:29-34.
20. Iliyasu Z, Gilmour WH, Stone DH. Prevalence of Down syndrome in Glasgow, 1980–96 – the growing impact of prenatal diagnosis on younger mothers. *Health Bull (Edinb)* 2002;60:20-6.
21. Jemmali M, Valat AS, Poulain P, Favre R, Bourgeot P, Subtil D, et al. [Nuchal translucency: screening for chromosomal abnormalities and congenital malformations. Multicenter study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999;28:538-43.
22. Josefsson A, Molander E, Selbing A. Nuchal translucency as a screening test for chromosomal abnormalities in a routine first trimester ultrasound examination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:497-9.
23. Jou HJ, Shih JC, Wu SC, Li TC, Tzeng CY, Hsieh FJ. First-trimester Down's syndrome screening by fetal nuchal translucency measurement in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2001;100:257-61.
24. Kadir RA, Economides DL. The effect of nuchal translucency measurement on second-trimester biochemical screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:244-7.
25. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. A population-based evaluation of the impact of antenatal screening for Down's syndrome in France, 1981–2000. *BJOG* 2004;111:485-90.
26. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW, Jr, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* 2000;96: 207-13.
27. Lam YH, Lee CP, Sin SY, Tang R, Wong HS, Wong SF, et al. Comparison and integration of first trimester fetal nuchal translucency and second trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome. *Prenat Diagn* 2002;22:730-5.
28. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2001-11.
29. Maymon R, Herman A. The clinical evaluation and pregnancy outcome

- of euploid fetuses with increased nuchal translucency. *Clin Genet* 2004;66:426-36.
30. Michailidis GD, Spencer K, Economides DL. The use of nuchal translucency measurement and second trimester biochemical markers in screening for Down's syndrome. *BJOG* 2001;108:1047-52.
 31. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C. Nuchal translucency and nasal bone for trisomy 21 screening: single center experience. *Croat Med J* 2005;46:786-91.
 32. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999;19:142-5.
 33. Muller F, Benattar C, Audibert F, Roussel N, Dreux S, Cuckle H. First-trimester screening for Down syndrome in France combining fetal nuchal translucency measurement and biochemical markers. *Prenat Diagn* 2003;23:833-6.
 34. O'Callaghan SP, Giles WB, Raymond SP, McDougall V, Morris K, Boyd J. First trimester ultrasound with nuchal translucency measurement for Down syndrome risk estimation using software developed by the Fetal Medicine Foundation, United Kingdom – the first 2000 examinations in Newcastle, New South Wales, Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:292-5.
 35. Orlandi F, Damiani G, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. First-trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:381-6.
 36. Pajkrt E, Mol BW, Bleker OP, Bilardo CM. Pregnancy outcome and nuchal translucency measurements in fetuses with a normal karyotype. *Prenat Diagn* 1999;19:1104-8.
 37. Pajkrt E, van Lith JM, Mol BW, Bleker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:163-9.
 38. Prefumo F, Sethna F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester ductus venosus, nasal bones, and Down syndrome in a high-risk population. *Obstet Gynecol* 2005;105:1348-54.
 39. Rosch C, Steinbicker V, Kropf S. Down's syndrome: the effects of prenatal diagnosis and demographic factors in a region of the eastern part of Germany. *Eur J Epidemiol* 2000;16:627-32.
 40. Rozenberg P, Malagrida L, Cuckle H, Durand-Zaleski I, Nisand I, Audibert F, et al. Down's syndrome screening with nuchal translucency at 12(+0)–14(+0) weeks and maternal serum markers at 14(+1)–17(+0) weeks: a prospective study. *Hum Reprod* 2002;17:1093-8.
 41. Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Valentin L, Bottinga R, Bui TH, et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: a randomized controlled trial in 39,572 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:537-45.
 42. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Hofinger D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2002;22:211-5.

43. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Ogris E, Philipp K. Sequential screening for trisomy 21 by nuchal translucency measurement in the first trimester and maternal serum biochemistry in the second trimester in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:23-5.
44. Schwärzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10–14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1029-34.
45. Scott F, Peters H, Bonifacio M, McLennan A, Boogert A, Kesby G, et al. Prospective evaluation of a first trimester screening program for Down syndrome and other chromosomal abnormalities using maternal age, nuchal translucency and biochemistry in an Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:205-9.
46. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352:343-6.
47. Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167-70.
48. Stewart TL, Malone FD. First trimester screening for aneuploidy: nuchal translucency sonography. *Semin Perinatol* 1999;23:369-81.
49. Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylostalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997;337:1654-8.
50. Tercanli S, Holzgreve W, Batukan C, Gerber A, Ermis H, Miny P. [Screening for aneuploidy by first trimester nuchal translucency measurement: results from a prospective trial including 1980 cases in a single center in Switzerland]. *Ultraschall Med* 2002;23:22-6.
51. Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou C, Papaioannou S, Plachouras N, Makrydimas G. Evaluation of first-trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998;18:133-7.
52. Thilaganathan B, Sairam S, Michailidis G, Wathen NC. First trimester nuchal translucency: effective routine screening for Down's syndrome. *Br J Radiol* 1999;72:946-8.
53. Tsai MS, Huang YY, Hwa KY, Cheng CC, Lee FK. Combined measurement of fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-hCG, and pregnancy-associated plasma protein A for first-trimester Down's syndrome screening. *J Formos Med Assoc* 2001;100:319-25.
54. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 2003;10:56-104.
55. Wayda K, Kereszturi A, Orvos H, Horvath E, A PA, Kovacs L, et al. Four years experience of first-trimester nuchal

- translucency screening for fetal aneuploidies with increasing regional availability. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:1104-9.
56. Wöjdemann KR, Shalmi AC, Christiansen M, Larsen SO, Sundberg K, Brocks V, et al. Improved first-trimester Down syndrome screening performance by lowering the false-positive rate: a prospective study of 9941 low-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:227-33.
57. von Kaisenberg CS, Gasiosek-Wiens A, Bielicki M, Bahlmann F, Meyberg H, Kossakiewicz A, et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum biochemistry at 11–14 weeks: a German multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:89-94.
58. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:649-51.

3.1.2 Undersökning av fostrets näsben som screeningsmetod för Downs syndrom

Slutsatser

- Sensitiviteten för näsbensundersökning i första trimestern för upptäckt av Downs syndrom i oselekerade populationer är låg (0–58 procent) (Evidensstyrka 1). För näsbensundersökning i högriskpopulationer i första trimestern är sensitiviteten måttlig (48–69 procent) (Evidensstyrka 2). Kunskapsunderlag saknas för att bedöma värdet av näsbensundersökning i oselekerade populationer i andra trimestern (Otillräcklig vetenskapligt underlag). I högriskpopulationer undersökta i andra trimestern varierar sensitiviteten för näsbensundersökning för upptäckt av Downs syndrom från låg till hög (28–100 procent) (Evidensstyrka 1).
- Andelen testpositiva när enbart näsbenets synlighet/icke synlighet bedöms är lågt både vid undersökning i första och andra trimestern (0,5–3,2 procent) (Evidensstyrka 1).
- Genom tillägg av näsbensundersökning till nackuppkklaringscreening kan sensitiviteten öka och/eller andelen kvinnor som är positiva i testet minska (Evidensstyrka 3).
- För oselekerade populationer saknas kunskapsunderlag för att bedöma värdet av näsbensundersökning för upptäckt av andra kromosomavvikelser (Otillräckligt vetenskapligt underlag). Sensitiviteten för näsbensundersökning för upptäckt av andra kromosomavvikelser än Downs syndrom i högriskpopulationer är lågt (3–32 procent) (Evidensstyrka 1).
- Näsbenet kan bedömas i hög utsträckning i oselekerade populationer i både första och andra trimestern (Evidensstyrka 1).

- Få studier har bedömt reproducerbarheten i näsbensundersökningar och resultaten har växlat (Otillräcklig vetenskapligt underlag).

Bakgrund

Undersökning av fostrets näsben kan ske med ultraljud i både första och andra trimestern. Med en exakt profilbild av fostret kan näsbenet urskiljas från huden och man kan bedöma dels om näsbenet är synligt, dels mäta dess längd. Avsaknad av synligt näsben anses höra samman med en underutveckling av näsområdet som kan ses hos människor med Downs syndrom.

I detta kapitel redovisas resultatet av vår litteraturgenomgång avseende undersökning av näsben för prenatal upptäckt av Downs syndrom.

Frågeställningar

- Hur stor andel av foster med Downs syndrom kan upptäckas genom bedömning av näsbenet i första respektive andra trimestern (sensitivitet)?
- Hur stor andel av de kvinnor som genomgår undersökningen kommer att få besked om att risken att bära på ett foster med Downs syndrom är förhöjd (testpositiva)?
- I vilken grad kan tillägg av näsbensundersökning till nackupplärningsscreening förbättra effektiviteten för upptäckt av Downs syndrom?
- Hur stor del av andra kromosomavvikelser kan upptäckas genom bedömning av näsbenet i första respektive andra trimestern (sensitivitet)?
- I vilken grad kan näsben/näsbenslängd bedömas i första respektive andra trimestern i oselektade populationer?
- Hur väl reproducerbar är metoden?

Metod

Övergripande metodbeskrivning finns i Kapitel 2. Studier av näsben som markör för kromosomavvikelse har publicerats sedan början av 2000-talet; alla identifierade artiklar har granskats för denna rapport. Av 25 originalartiklar har 19 inkluderats i analysen och 6 exkluderats (finns angivna under Tabell 3.1.2.1). Eftersom antalet studier är så litet, har även studier med lågt bevisvärde presenterats i tabellerna, men dessa har inte legat till grund för analys och slutsatser. Referensstandard utgörs av kromosomanalys eller undersökning av levande barn av barnläkare.

Resultat

Sensitivitet för upptäckt av Downs syndrom och andel testpositiva med näsbensbedömning

Av de 19 inkluderade studierna var elva utförda i första trimestern [6,13–15,17–20,22,27,28]; (Tabell 3.1.2.1), sex i andra trimestern [1,5,11,24–26] (Tabell 3.1.2.2) och två i både första och andra trimestern [9,16] (återfinns både i Tabell 3.1.2.1 och 3.1.2.2). Endast åtta studier är utförda i oselektade populationer [11,13–15,20,22,27,28].

Det finns inga studier där näsben använts kliniskt. Många av studierna är gjorda på specialiserade centra och i högriskpopulationer. Ofta har studien gjorts på kvinnor som kommit för moderkaksprov eller foster-vattenprov pga redan konstaterad ökad risk för kromosomfel hos fostret (t ex ökad nackuppkläring eller annan ultraljudsavvikelse). Alla studierna redovisar sensitiviteten baserad endast på de fall där man lyckades bedöma/mäta näsbenet.

Bland fyra studier utförda i första trimestern på oselektade populationer och med minst medelhögt bevisvärde var sensitiviteten för att upptäcka Downs syndrom med enbart näsben som markör (avsaknad av synligt näsben och/eller kort näsben) 0–54 procent (Tabell 3.1.2.1; [13,14,20,22]). Definitionen av kort näsben i de olika studierna framgår av tabellerna. Tre av dessa studier inkluderade endast 11, 12 respektive 7 fall av Downs syndrom [13,20,22]. Andelen kvinnor som var positiva i testet var 0,5–2,7

procent. Tre studier i högriskpopulationer där bevisvärdet bedömdes minst medelhögt identifierades; sensitiviteten var 69, 60 och 48 procent för 7,7, 2,2 och 6,7 procent andel testpositiva kvinnor (Tabell 3.1.2.1) [6,19,20].

Värdet av näsbensundersökning som tillägg till nackupplärningsscreening eller kombinerat test (nackupplärning plus serummarkörer) i första trimestern har beräknats i tre av studierna. Orlandi och medarbetare fann i en matematisk modellering att sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom för ett kombinerat test (nackupplärning plus serum) i första trimestern skulle öka från 87 till 90 procent och andelen falskt positiva test minska från 4,3 till 2,5 procent om näsbensundersökning inkluderades i testet [18]. Nicolaidis och medarbetare beräknade att andelen falskt positiva test kunde minskas från 5,2 till 2,2 procent med bibehållen sensitivitet på 92 procent [15]. Näsbenet mättes inte, utan sensitivitet och andel testpositiva för näsbensundersökning från andra studier applicerades teoretiskt på ett eget material som genomgått nackupplärningsscreening. Monni och medarbetare fann att sensitiviteten skulle kunna öka från 75 till 80 procent med väsentligen oförändrad andel falskt positiva test om näsben adderades till nackupplärningsundersökning [14].

Av de sju studier utförda huvudsakligen i andra trimestern var en utförd i lågrisk/oselektad population, alla andra i högriskpopulationer (Tabell 3.1.2.2) [11]. Sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom i de fem studier som bedömdes ha minst medelhögt bevisvärde var 28–100 procent med enbart bedömning av närvaro/avsaknad av näsbenet [1,7, 11,16,26]. Andelen testpositiva var 2,7–3,2 procent. Om studien med 100 procent upptäckt (som endast inkluderade fem fall av DS) exkluderas, var sensitiviteten 28–62 procent [11]. Om även näsben som bedömdes som korta (<10:e percentilen) inkluderades, ökade sensitiviteten i en av studierna till 77 procent och andelen testpositiva till 3,9 procent [26].

Sensitivitet för upptäckt av andra kromosomavvikelser

De flesta artiklar inkluderar alla obalanserade kromosomavvikelser i sin analys, dvs inte bara numeriska avvikelser (som t ex trisomi 21 eller 18). I många av studierna var antalet övriga kromosomavvikelser mycket lågt. Sensitiviteten för upptäckt av kromosomavvikelse i fem studier med minst medelhögt bevisvärde och minst fem fall av kromosomavvikelse annan än Downs syndrom varierade mellan 0 och 51 procent [6,7, 11,14,16].

Möjligheten att bedöma näsbenet vid ultraljudsundersökning i första respektive andra trimestern

Andelen undersökningar där näsbenet kunde bedömas var 76–100 procent i första trimestern och 96–100 procent i andra trimestern i de studier där uppgift om detta fanns. I en studie visade man att andelen foster där näsbenet kunde bedömas ökade från 91 procent när fostrets ”crown rump length” (CRL) var mindre än 50 mm till 96 procent när den var 70 mm eller mer (ej signifikanta skillnader) [27]. Enligt en annan studie var det svårare att bedöma näsbenet både före 10 graviditetsveckor och efter 13 graviditetsveckor [17]. Enligt samma studie var näsbenet också svårare att bedöma vid övervikt eller fetma hos kvinnan och i de fall då även nackupplärningen var svår att mäta.

Reproducerbarheten av näsbensundersökning

I en studie som syftade till att undersöka reproducerbarheten hos näsbensbedömningar fann man kappavärden för variabiliteten för flera bedömningar (näsbenet synligt/icke synligt/icke bedömbart) utförda av samma undersökare på 0,35–0,48 och för variabiliteten för bedömningar mellan tre olika erfarna undersökare på 0,26–0,37 [23]. Dessa kappavärden anses uttrycka relativt dålig reproducerbarhet. I FASTER-studien fann man dock att i endast 2 procent av alla näsbensundersökningar bedömde två undersökare olika när det gällde synligt/icke synligt näsben [13]. I denna studie kunde en tillfredsställande bedömning av näsbenet fås endast hos 76 procent av fostren. En möjlig

förklaring till stor variation i reproducerbarhet (och därmed i resultat) för näsbensundersökning är olikheter i definition av avsaknad av näsben. Vid vissa centra har man definierat näsben som vid ultraljudsundersökning framträder synligt men tunt såsom frånvarande, medan andra definierat endast total frånvaro av näsben såsom frånvarande. Ytterligare redovisning av reproducerbarhet för näsbensundersökning finns i Kapitel 3.6.

Diskussion

Näsbensundersökning är ännu inte testad i klinisk praxis, dvs har inte legat till grund för information och rådgivning om risk till kvinnan. Många av de granskade studierna är gjorda vid högspecialiserade centra och i högriskpopulationer med resultat som därför inte kan överföras till andra populationer och miljöer. Sensitiviteten för näsbensundersökning i oselektade populationer i första trimestern var låg (0–58 procent) i denna granskning och andelen undersökningar där näsbenet inte kunde bedömas var relativt stort. I den amerikanska multicenterstudien, där undersökningarna gjordes vid många mindre centra, kunde näsbenet bedömas i endast 76 procent av fostren, trots att undersökarna fått systematisk träning innan studien startade [13]. I högriskpopulationer förefaller sensitiviteten vara något högre, men variationen är stor (28–100 procent). Att metoden uppenbarligen är tekniskt svår och osäker beträffande reproducerbarhet gör att den inte är lämplig som en primär screeningsmetod för Downs syndrom. Möjligen kan näsbensundersökning ha en plats vid flerstegsscreening, dvs som kompletterande undersökning till vissa utvalda grupper (se avsnittet om kombinerade metoder, så kallad ”contingent screening”) [15].

Kunskapsluckor

- Metodens användbarhet i klinisk praxis i oselektade populationer.
- Ytterligare studier som analyserar reproducerbarheten hos metoden i oselektade populationer.

Tabell 3.1.2.1 Undersökning av näsben som screeningsmetod för Downs syndrom – studier utförda i första trimestern.

Författare År Referens Land	Typ av studie/ Tids- period	Syfte med studien	Gravi- ditets- längd vid under- sökning (veckor)	Popu- lation/ Antal	Kompe- tens	Median- ålder/ andel ≥35 år	Prevalens Downs syndrom (antal fall)
Cicero 2004 [6] Stor- britannien	Prospektiv kohort – näsbens- bedöm- ning ej använt kliniskt, 2001– 2003	Uppdatera ”likeli- hood- kvot” för DS hos foster med frånvaro av näsben	11–14	Högrisk/ 5 918	Troligen god, men anges ej (FMF- center)	37	56/1 000 (333)
Cusick 2004 [9] USA	Prospektiv kohort 2002– 2003	Utveckla nomogram för näs- benslängd och utvärdera näsbens- hypoplasi för upptäckt av kromo- somalavvi- kelse	11–20	Oklart/ 814	2 måna- ders träning, 2 undersö- kare i alla fall	Medel: 32/44%	7,3/1 000 (6)
Malone 2004 [13] USA	Prospektiv kohort – näsbens- bedöm- ning ej använt kliniskt. 2002		10 (+3 dagar)–13 (+6 dagar)	Oselekte- rad/6 324	God (speciell träning, 2 undersö- kare i alla fall, fort- löpande kvalitets- kontroll)	Medel: 30,1/22%	1,7/1 000 (11)

"Success rate" %	Test	Andel falskt positiva (andel testpositiva) %	Sensitivitet för upptäckt av Downs syndrom (95% KI) %	LR+ (95% KI) för upptäckt av Downs syndrom	Sensitivitet för upptäckt av övriga kromosomavvikelser %	Bevisvärde Kommentarer
9,9	Frånvaro av näsben	4,1 (7,7)	69 (64–74)	28 (22–35)	32,2 (95/295)	Högt (i högriskpopulation; kvinnor som kom för invasivt test)
Anges ej	Frånvaro av näsben eller längd <10:e percentilen för foster utan kromosomavvikelse	Oklart	67 (0/2 i första trimestern, 4/4 i andra trimestern)	Går ej att räkna ut pga oklar andel falskt positiva	67 (4/6; varav 2/2 i första trimestern, 2/4 i andra trimestern)	Lågt (medelhögt enligt Quadas, men oklarheter i population, uppföljning, siffror samt få fall drar ned)
76	Frånvaro av näsben	0,5	0 (0/11)	–	50 (1/2)	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.2.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Typ av studie/ Tids- period	Syfte med studien	Gravi- ditets- längd vid under- sökning (veckor)	Popu- lation/ Antal	Kompe- tens	Median- ålder/ andel ≥35 år	Prevalens Downs syndrom (antal fall)
Monni 2005 [14] Italien	Prospektiv kohort – näsbens- bedöm- ning ej använt kliniskt. 2001– 2004	Under- söka använd- barhet av NT och näsben för DS screening	11–14	Troligen oselekte- rad/16 654	Certifie- rade av FMF för NT; oklart beträf- fande näsben	32	5,8/1 000 (96)
Nicolaidis 2005 [15] Stor- britannien	Teoretisk modell	Utvärdera effekten av tillägg av undersök- ning av näsben, ductus venosus och tricu- spidialis till kvinnor med mel- lanrisk för DS enligt NT	11–14	Oselekte- rad/ 75 821	–	–	4,3/1 000 (325)
Odibo 2004 [16] USA	Prospektiv kohort – näsbens- bedöm- ning ej använt kliniskt. 2002– 2004	Bestämna sambandet mellan näsbens- hypoplasi och kro- mosomav- vikelse	11–22	Hög- risk/655	Oklart; certifie- rade i 1:a trimester- under- sökning, oklart beträf- fande näsben	Medel:37	28/1 000 (18)

"Sucess rate" %	Test	Andel falskt positiva (andel testpositiva) %	Sensitivitet för upptäckt av Downs syndrom (95% KI) %	LR+ (95% KI) för upptäckt av Downs syndrom	Sensitivitet för upptäckt av övriga kromosomavvikelser %	Bevisvärde Kommentarer
99,9	Frånvaro av näsben; NT >95:e percentilen (FMF) eller avsaknad av näsben	0,6 (0,9) Anges ej för denna kombination	58 (48–68) 80 (71–87)	127 (88–181) Kan ej räknas ut då andel falskt positiv ej anges	51 (23/45)	Medelhögt (högt enligt Quadas men oklar beskrivning av populationen drar ned)
–	Kvinnor med risk 1/101–1/1000 vid kombinerat 1:a trimestertest undersöktes med näsben, ductus venosus och tricuspidalis regurgitation	2,2 (kombinerat 1:a trimestertest + näsben) jämfört med 5,2 för bara kombinerat 1:a trimestertest, riskgräns 1/300)	92 (kombinerat 1:a trimestertest + näsben) (samma sensitivitet för bara kombinerat 1:a trimestertest + näsben, riskgräns 1/300)	–	–	Lågt Helt teoretisk modell med näsbensdata från andra studier retrospektivt applicerade på egen population
96	Frånvaro av näsben. Näsbenslängd <2,5:e percentilen. Näsbenslängd <5:e percentilen. Kvot BPD/näsbenslängd ≥9 (bara för 2:a trimestern)	4,0 (4,7) 8,4 (9,8) 11,8 (12,8) 29,3 (30,1)	28 (10–53) 44 (22–69) 44 (22–69) 56 (30–80)	6,9 (2,0–18,4) 5,3 (2,2–11,2) 3,8 (1,6–7,8) 1,9 (0,9–3,7)	9 (1/11) 36 (4/11) 36 (4/11) 50 (3/6)	Högt (i högriskpopulation; kvinnor som kom för invasivt test pga ökad risk) Bättre sensitivitet vid undersökning i andra trimestern än i första trimestern

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.2.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Typ av studie Tids- period	Syfte med studien	Gravi- ditets- längd vid under- sökning (veckor)	Popu- lation/ Antal	Kompe- tens	Median- ålder/ andel ≥35 år	Prevalens Downs syndrom (antal fall)
Orlandi 2003 [17] Italien, Neder- länderna	Prospektiv kohort – näsbens- bedöm- ning ej använt kliniskt. Feb–april 2002	Utvärdera möjlig- heten att bedöma näsbenet och undersöka om från- varo av näsben är en markör för DS	11–14	Oklart/ 1 089	Oklart	Medel: 32	14/1 000 (15)
Orlandi 2005 [18] Italien	Prospektiv kohort – näsbens- bedöm- ning ej använt kliniskt. Tidsperiod anges ej	Utvärdera tilllägg av näsbens- under- sökning till andra första trimester- markörer (NT, serum)	11–14	Oklart/ 2 411	Tränade av FMF; oklart beträf- fande näsben	Medel: 31	6/1 000 (15)

"Sucess rate" %	Test	Andel falskt positiva (andel testpositiva) %	Sensitivitet för upptäckt av Downs syndrom (95% KI) %	LR+ (95% KI) för upptäckt av Downs syndrom	Sensitivitet för upptäckt av övriga kromosomavvikelser %	Bevisvärde Kommentarer
94	Frånvaro av näsben	2,0 (1)	67 (38–88) Med riskberäkning inkluderande näsbenslängdsmätning + kvinnans ålder kan sensitivitet för DS på 80% för falskt positiv andel på 4,8% uppnås (med riskgräns 1/250)	67 (25–179)	30 (3/10)	Lågt Vag beskrivning av population, selektion, uppföljning m m. Referensstandard anges ej. Endast 3–4 min för bedömning av näsbenet
Oklart	Komplett frånvaro av näsben	0,4 (0,7)	53 (27–79) Inklusion av näsben beräknades öka sensitiviteten för kombinerat 1:a trimestertest från 87% till 90%, minskade andel falskt positiva från 4,3% till 2,5% enligt Monte Carlo-simulering	142 (63–318)	–	Lågt (medelhögt enligt Quadas men vag beskrivningar av population, avsaknad av angiven referensstandard m m drar ned)

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.2.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Typ av studie Tids- period	Syfte med studien	Gravi- ditets- längd vid under- sökning (veckor)	Popu- lation/ Antal	Kompe- tens	Median- ålder/ andel ≥35 år	Prevalens Downs syndrom (antal fall)
Otano 2002 [19] Argentina	Prospektiv kohort – näsbens- bedöm- ning ej använt kliniskt. 2001– 2002	Utvärdera associatio- nen mellan frånvaro av näsben och DS	11–14	Hög- risk/194	Anges ej	36	31/1 000 (6)
Prefumo 2006 [20] Stor- britannien	Prospektiv kohort – näsbens- bedöm- ning ej använt kliniskt. 2001– 2003	Utvärdera näsben som del i 1:a trimester- screening för DS	11–14	En oselek- terad population (7 116), en högrisk- population (510)	God (men olika slags kompe- tens i oselekerad respektive selekerad popula- tion)	32 respek- tive 36 (oklart om mean eller median)	1,7/1 000 (12) res- pektive 47/1 000 (23)

"Sucess rate" %	Test	Andel falskt positiva (andel testpositiva) %	Sensitivitet för upptäckt av Downs syndrom (95% KI) %	LR+ (95% KI) för upptäckt av Downs syndrom	Sensitivitet för upptäckt av övriga kromosomavvikelser %	Bevisvärde Kommentarer
94	Frånvaro av näsben	0,6 (2,2)	60 (15–95) (3/5 om de där näsbenet kunde mätas inkluderas; 50%, 3/6, om även det fall av DS där näsbenet ej kunde mätas inkluderas)	105 (8–5 699)	67 (2/3)	Medelhögt (i högriskpopulation; kvinnor som kom för invasivt test) (högt bevisvärde enligt Quadas men endast 6 fall drar ned)
90 respektive 92	Frånvaro av näsben. Risk enligt NT + ålder ≥1/300 ELLER frånvaro av näsben. Risk enligt NT + ålder ≥1/300 OCH frånvaro av näsben	2,7 (2,7) respektive 4,7 (6,7) 6,8 (6,9) respektive 35,6 (38,6) 3,1 (3,4) respektive 3,0 (4,9)	17 respektive 48 75 (43–95) respektive 100 (87–100) 17 (2,1–48,4) respektive 43 (21,8–66,0)	7,1 (1,6–32,2) respektive 12,7 (4,2–27,4); 11,1 (5,1–21,2) respektive 1,5 (0,9–2,4) Går ej att räkna ut i selekterade populationen då 100% av DS foster hade någon av markörerna 53 (6–218) respektive 14,1 (5,3–35,6)	–	Högt Ev bortfall anges ej. Författarna konkluderar att näsben funderar mycket olika i selekterade och oselektade populationer, och knappast är av värde i en oselektad population

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.2.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Typ av studie/ Tids- period	Syfte med studien	Gravi- ditets- längd vid under- sökning (veckor)	Popu- lation/ Antal	Kompe- tens	Median- ålder/ andel ≥35 år	Prevalens Downs syndrom (antal fall)
Ramós- Corpas 2006 [22] Spanien	Prospektiv kohort – näsbens- bedöm- ning ej använt kliniskt. 2003– 2004	Utvärdera nyttan av näsbens- undersök- ning för upptäckt av DS	11–14	Oselekte- rad/1 800	Alla under- sökningar utförda eller över- vakade av operatör med stor erfarenhet	Medel: 30/18%	3,9/1 000 (7)
Viora 2003 [27] Italien	Prospektiv kohort – oklart om testet använts kliniskt. 2001– 2002	Utvärdera näsbenets ossifika- tion som markör för DS	11–14	Oselekte- rad/1 752	Anges ej	32	5,8/1 000 (10)
Zoppi 2003 [28] Italien	Prospektiv kohort – näsbens- bedöm- ning ej använt kliniskt. 2001– 2002	Utvärdera näsbens- bedöm- ning som screening för DS	11–14	Oselekte- rad/5 525	Certifie- rade av FMF för NT; oklart beträf- fande näsben	32	7,7/1 000 (27)

DS = Downs syndrom; FMF = Fetal Medicine Foundation; NT = Nuchal translucency, engelsk term för nackupplärning

Exkluderade: [3–5] (ingår i Cicero 2004); [2,8] (metodstudier); [10] (samma material beskrivet i Malone 2004 Näsben); [12] (endast 2 fall av DS); [21] (ingår sannolikt till stor del i Prefumo 2006).

"Success rate" %	Test	Andel falskt positiva (andel testpositiva) %	Sensitivitet för upptäckt av Downs syndrom (95% KI) %	LR+ (95% KI) för upptäckt av Downs syndrom	Sensitivitet för upptäckt av övriga kromosomavvikelser %	Bevisvärde Kommentarer
93	Frånvaro av näsben	1,1 (1,2)	33 (4–78) (2/6; om även ett fall av DS där näsbenet inte kunde bedömas inkluderas blir sensitiviteten 29%, 2/7)	31 (3,5–130)	0 (0/3)	Högt (högt enligt Quadas, men få fall) Andel näsben bedömda som frånvarande ökade signifikant med graviditetens längden
92	Frånvaro av näsben eller hypoplastiskt näsben (<10:e percentilen av längden hos friska foster)	1,6 (2,1)	80 (44–98)	49,8 (19,6–112)	44 (4/9)	Lågt Oklar beskrivning
99,8	Frånvaro av näsben	0,1 (0,5)	70 (50–86)	482 (201–1 273)	54 (7/13)	Lågt (medelhögt enligt Quadas men utfall fanns bara på 63% av de mätta, drar ned till lågt)

Tabell 3.1.2.2 Undersökning av näsben som screeningsmetod för Downs syndrom – studier utförda i 2:a trimestern.

Författare År Referens Land	Typ av studie/ Tidsperiod	Syfte med studien	Graviditetslängd vid undersökn (veckor)	Population/ Antal	Kompetens	Median- ålder/ andel ≥35 år	Prevalens Downs syndrom (antal fall)
Bromley 2002 [1] USA	Fallkontroll. 2001– 2002	Utvärdera betydelsen av näsbenslängd för upptäckt av DS	15–20	Högrisk/16 fall av DS, 223 kontroller	Anges ej	Medel: 37	Ej relevant (ursprungspopulationen ej känd)
Cicero 2003 [7] Storbritannien	Kohort prospektiv–testet ej använt kliniskt. 2001– 2002	Utvärdera näsbensundersökning för upptäckt av DS	15–22	Högrisk/ 1 046	Anges ej	36	29/1 000 (34)
Cusick 2004 [9] USA	Prospektiv kohort. 2002– 2003	Utveckla nomogram för näsbenslängd och utvärdera näsbenshypoplasi för upptäckt av kromosomavvikelse	11–20	Oklart/ 814	2 mån träning, 2 undersökare i alla fall	Medel: 32/44%	7,3/1 000 (6)

"Sucess rate" %	Test	Andel falskt positiva (andel testpositiva) %	Sensitivitet för upptäckt av Downs syndrom (95% KI) %	LR+ (95% KI) för upptäckt av Downs syndrom	Sensitivitet för upptäckt av övriga kromosomavvikelser %	Bevisvärde Kommentarer
Anges ej	Frånvaro av näsben; Kvot BPD/näsbenslängd ≥ 9 Kvot BPD/näsbenslängd ≥ 11	0,5 (andel testpositiva kan ej räknas ut) 22 (andel testpositiva kan ej räknas ut) 5 (andel testpositiva kan ej räknas ut)	38 (15–65) 100 (74–100) 69 (35–93)	83,6 (10–3 982) 4,5 (2,0–9,1) 14,3 (4,7–40)	–	Medelhögt (i högriskpopulation) De där näsbenet ej kunde bedömas exkluderas, anges ej hur många!
100	Frånvarande näsben eller längd kortare än 2,5 mm	1,3 (3,2)	62 (44–78)	48,1 (23–104)	3,3 (1/30)	Högt (i högriskpopulation)
100?	Frånvaro av näsben eller längd < 10 :e percentilen för foster utan kromosomavvikelse	Oklart	67 (0/2 i första trimestern, 4/4 i andra trimestern)	LR kan ej räknas ut	67 (4/6; varav 2/2 i första trimestern, 2/4 i andra trimestern)	Lågt (medelhögt enligt Quadas, men oklarheter i population, uppföljning, siffror samt få fall drar ned)

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.2.2 fortsättning

Författare År Referens Land	Typ av studie/ Tids- period	Syfte med studien	Gravi- ditets- längd vid under- sökning (veckor)	Popula- tion/ antal	Kompe- tens	Median- ålder/ andel ≥35 år	Prevalens Downs syndrom (antal fall)
Gamez 2004 [11] Spanien	Prospektiv kohort – testet ej använt kliniskt. Jan–sept 2002	Bestämma värdet av näsbens- mätning för upptäckt av DS	19–22	Lågrisk oselekte- rad/2 035	Anges ej	31	2,4/1 000 (5)
Odibo 2004 [16] USA	Prospektiv kohort – testet ej använt kliniskt. 2002– 2004	Bestämma sambandet mellan näsbens- hypoplasi och kro- mosomav- vikelse	11–22	Högrisk/ 655	Oklart; certifie- rade i 1:a trimes- terunder- sökning, oklart beträf- fande näsben	Medel: 37	28/1 000 (18)
Tran 2005 [24] USA	Fall– kontroll. 1998– 2003	Utvärdera sambandet mellan näsbens- bedöm- ning och DS	14–24	Högrisk/ 31 fall av DS och 134 kon- troller	Anges ej	36 (oklart om medel- eller medi- anvärde)	Ej relevant (ursprungs- popula- tionen ej känd)

"Success rate" %	Test	Andel falskt positiva (andel testpositiva) %	Sensitivitet för upptäckt av Downs syndrom (95% KI) %	LR+ (95% KI) för upptäckt av Downs syndrom	Sensitivitet för upptäckt av övriga kromosomavvikelser %	Bevisvärde Kommentarer
94	Frånvarande näsben eller kortare än 2,5:e percentilen (för kromosomfriska foster i samma population)	1,8 (2,0)	100 (55–100)	56 (17–144)	0/9	Medelhögt (högt enligt Quadas men få fall drar ned bevisvärdet)
96	Frånvaro av näsben Näsbenslängd <2,5:e percentilen Näsbenslängd <5:e percentilen	2,5 (3,3) 8,8 (9,8) 12,1 (13,1)	28 (10–54) (0/1 i 1:a trimestern, 5/17 i 2:a trimestern) 44 (22–69) 44 (22–69)	11 (3,1–32) 5,1 (2,1–11) 3,7 (1,5–7,6)	9 (1/11) 36 (4/11) 36 (4/11)	Högt (i högriskpopulation; kvinnor som kom för invasivt test pga ökad risk) 92% undersökta i 2:a trimestern
Sparad profilbild fanns hos 18% av undersökta patienter under studieperioden. Fall där näsbenet ej kunde bedömas exkluderas	Frånvaro av näsben på lagrade profilbilder av fostrets näsa Kvot BPD/näsben ≥ 14	0,7 (Andel testpositiva kan ej räknas ut) 12 (Andel testpositiva kan ej räknas ut)	36 (19–55) 61 (42–78)	48,3 (7,0–2 069) 5,2 (2,6–11)	– –	Lågt Alla kvinnor hade kommit för amniocentes. Kvoten BPD/näsbenslängd var konstant över tiden (graviditetslängden)

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.2.2 fortsättning

Författare År Referens Land	Typ av studie/ Tidsperiod	Syfte med studien	Graviditetslängd vid undersökning (veckor)	Population/antal	Kompetens	Median-ålder/andel ≥35 år	Prevalens Downs syndrom (antal fall)
Vintzileos 2003 [25] USA	Fallkontroll. 1997– 2002	Utvärdera nyttan av frånvarande näsben för upptäckt av DS	19–20	Högrisk/ 40 fall av DS, 160 kontroller	”Erfarna” – ej närmare specificerat	Medel 35	Ej relevant (ursprungspopulationen ej känd)
Viora 2005 [26] Italien	Prospektiv kohort – testet ej använt kliniskt. Tidsperiod anges ej	Utröna möjligheten att bedöma näsben i andra trimestern och bedöma värdet som markör för DS	15–20	Högrisk/ 439	”Skickliga” – ej närmare specificerat	36	41/1 000 (18)

BPD = Biparietaldiameter; DS = Downs syndrom; KI = Konfidensintervall

"Sucess rate" %	Test	Andel falskt positiva (andel testpositiva) %	Sensitivitet för upptäckt av Downs syndrom (95% KI) %	LR+ (95% KI) för upptäckt av Downs syndrom	Sensitivitet för upptäckt av övriga kromosomavvikelser %	Bevisvärde Kommentarer
Lagrad profilbild fanns hos 73% av fall, 64% av kontroller	Frånvaro av näsben vid retrospektiv granskning av lagrad profilbild av fostrets näsben (2 bedömare av varje fall)	0% (Andel testpositiva kan ej räknas ut)	41 (23–61) Genom tillägg av näsben till genetiska sonogram kan sensitiviteten öka från 83% till 90% (med 16% falskt positiva)	LR kan ej räknas ut	–	Lågt
100	Frånvaro av näsben; Frånvaro av näsben ELLER <2,5 mm	1,0 (3,2) 1,2 (4,3)	56 (31–79) 78 (52–94)	58 (17–256) 65 (22–233)	2/4	Högt (i högriskpopulation) Alla kvinnor kom för invasivt test pga ökad risk (ålder, NT, serumprov, ultraljudsfynd)

Referenser

1. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1387-94.
2. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306-10.
3. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Tripsanas C, Nicolaides KH. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11–14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:400-2.
4. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonck J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7.
5. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11–14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:31-5.
6. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:218-23.
7. Cicero S, Sonck JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15–22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15-8.
8. Cicero S, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Nicolaides KH. Maternal serum biochemistry at 11–13(+6) weeks in relation to the presence or absence of the fetal nasal bone on ultrasonography in chromosomally abnormal fetuses: an updated analysis of integrated ultrasound and biochemical screening. *Prenat Diagn* 2005;25:977-83.
9. Cusick W, Provenzano J, Sullivan CA, Gallousis FM, Rodis JF. Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks' gestation: a prospective study. *J Ultrasound Med* 2004;23:1327-33.
10. D'Alton M, Cleary-Goldman J. First and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy: the secondary outcomes of the FASTER Trial. *Semin Perinatol* 2005;29:240-6.
11. Gamez F, Ferreiro P, Salmean JM. Ultrasonographic measurement of fetal nasal bone in a low-risk population at 19–22 gestational weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:152-3.
12. Kelekci S, Yazicioglu HF, Oguz S, Inan I, Yilmaz B, Sonmez S. Nasal bone measurement during the 1st trimester: is it useful? *Gynecol Obstet Invest* 2004;58:91-5.
13. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Berkowitz RL, et al. First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstet Gynecol* 2004;104:1222-8.

14. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C. Nuchal translucency and nasal bone for trisomy 21 screening: single center experience. *Croat Med J* 2005;46:786-91.
15. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25: 221-6.
16. Odibo AO, Sehdev HM, Dunn L, McDonald R, Macones GA. The association between fetal nasal bone hypoplasia and aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2004;104: 1229-33.
17. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, et al. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:36-9.
18. Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, Jakil MC, Hallahan TW, Macri VJ, et al. First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1107-11.
19. Otano L, Aiello H, Igarzabal L, Matayoshi T, Gadow EC. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down syndrome. *Prenat Diagn* 2002;22:930-2.
20. Prefumo F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester nuchal translucency, nasal bones, and trisomy 21 in selected and unselected populations. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:828-33.
21. Prefumo F, Sethna F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester ductus venosus, nasal bones, and Down syndrome in a high-risk population. *Obstet Gynecol* 2005;105:1348-54.
22. Ramós-Corpas D, Santiago JC, Montoya F. Ultrasonographic evaluation of fetal nasal bone in a low-risk population at 11–13 + 6 gestational weeks. *Prenat Diagn* 2006;26:112-7.
23. Senat MV, Bernard JP, Boulvain M, Ville Y. Intra- and interoperator variability in fetal nasal bone assessment at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:138-41.
24. Tran LT, Carr DB, Mitsumori LM, Uhrich SB, Shields LE. Second-trimester biparietal diameter/nasal bone length ratio is an independent predictor of trisomy 21. *J Ultrasound Med* 2005;24:805-10.
25. Vintzileos A, Walters C, Yeo L. Absent nasal bone in the prenatal detection of fetuses with trisomy 21 in a high-risk population. *Obstet Gynecol* 2003;101:905-8.
26. Viora E, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Masturzo B, Martiny G, et al. Fetal nasal bone and trisomy 21 in the second trimester. *Prenat Diagn* 2005; 25:511-5.
27. Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande M. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. *Prenat Diagn* 2003;23:784-7.
28. Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2003;23:496-500.

3.1.3 Dopplerultraljudsundersökningar för identifiering av kromosomala avvikelser

Slutsatser

- Avvikande dopplerfynd i ductus venosus och fynd av trikuspidal regurgitation är förenade med ökad förekomst av kromosomala avvikelser (trisomi 18 respektive 21) och/eller hjärtmissbildning (Evidensstyrka 2).
- Tillräckligt vetenskapligt underlag saknas för användning av dopplerundersökningar under första trimestern som en del av primärscreening för kromosomala avvikelser.

Bakgrund

Under 1997 och 1998 kom de första rapporterna om att man ganska ofta finner patologisk vågform av blodflödessignaler registrerade med hjälp av dopplerultraljud i ductus venosus hos foster med trisomi 18 respektive 21, och hos foster som visade ökad nackuppklarning [3,10,12]. Ductus venosus är en kärlstruktur som förbinder navelvenen med fostrets nedre hålven och högra förmak. Hos tillväxthämmade foster med ökat kärlmotstånd i placencirkulationen, som utvecklar allvarlig syrebrist och slutligen hjärtsvikt, finner man typiska förändringar i vågformen av dopplersignaler registrerade från ductus venosus. Liknande förändringar finner man också hos foster med hjärtsjukdom [11]. Eftersom en möjlig förklaring till ökad nackuppklarning är fostrets försämrade hjärtfunktion, började man intressera sig för dopplerundersökningar av blodflödeshastigheter i ductus venosus och trikuspidalklaffen (hjärtklaffen mellan höger förmak och kammare) hos foster med kromosomala avvikelser och ökad nackuppklarning.

Frågeställning

- Kan dopplerundersökningar av blodflödeshastighet i fostrets ductus venosus och över trikuspidalklaffen användas som screening för kromosomala avvikelser och hjärtmissbildning?

Metod

Litteratursökning genomfördes och de funna artiklarna analyserades som beskrivet i Kapitel 2 ”Metodik för den systematiska litteraturgenomgången”.

Resultat

Litteratursökningen gav 9 originalartiklar om ductus venosus (Tabell 3.1.3.1) och 3 om trikuspidal regurgitation (Tabell 3.1.3.2). Några systematiska översikter fanns inte.

Gemensamt för de 8 artiklarna, som undersöker möjligheten att använda ductus venosus doppler som screening för kromosomala avvikelser, är att studierna de presenterar är systematiskt genomförda och välbeskrivna [1,2,5,13,14,15,16,17]. Alla dessa studier bedömer blodhastighetsvågformen kvalitativt och karakteriserar fynden som normala respektive avvikande, beroende på om vågen som motsvarar förmakskontraktionen visar positiva hastigheter eller om den når nollinjen eller t o m är negativ. Materialets storlek och karaktär varierar mellan studierna, vilket förklarar spridningen i sensitiviteten (59–93 procent). Tre av artiklarna föreslår att ductus venosus-doppler skulle kunna användas i tillägg till nackuppklärningsmätningen för att minska frekvensen av falskt positiva fynd och därmed minska frekvensen av invasiva ingrepp [1,13,16]. Ingen studie har dock hittills testat förslaget i praktiken och Bilardo och medarbetare påpekar att fostrets nackuppkläring och ductus venosus-doppler inte är oberoende variabler och att man därför inte kan använda ductus venosus undersökningen för att minska behovet av karyotypbestämningen [2].

Borrell och medarbetare har genom modellering av olika testkombinationer bedömt hur mycket tillägget av ductus venosus dopplerundersök-

ning till andra screeningsprotokoll kan förbättra utfallet [4]. De kom fram till att när ductus venosus-doppler används tillsammans med nackuppklärningsundersökningen, ökar sensitiviteten från 76 till 85 procent och om också serummarkörer inkluderas, från 88 till 92 procent. Ingen prospektiv studie föreligger dock som skulle verifiera deras slutsatser.

De tre studier som bedömer förekomsten av trikuspidal regurgitation är relativt små och redovisar sensitiviteten för kromosomala avvikelser 46–74 procent [6,7,9]. Trikuspidal regurgitation rapporteras vara markör av kromosomala defekter även hos foster utan hjärtmissbildning [9]. Prevalensen av trikuspidal regurgitation ökar med ökande nackuppkläring och med närvaro av hjärtmissbildning [6]. Falcon och medarbetare förespråkar en integrerad screeningstest omfattande nackuppkläring, trikuspidal regurgitation och två serummarkörer (fritt beta-hCG och PAPP-A) [7]. I deras studie upptäcktes med denna kombination av tester 90 procent av Downs syndrom med falskt positiv frekvens mellan 2 och 3 procent. Studien omfattade enbart 309 foster med prevalensen av Downs syndrom 25 procent och resultaten bör bekräftas i en större oberoende studie.

Diskussion

Dopplerundersökningar av blodflödes hastighet i ductus venosus används ofta som övervakningsmetod vid intrauterin tillväxthämning under andra hälften av graviditeten. Undersökningen är tekniskt svårare än undersökning av navelsträngsartären och är förbehållen till regionala centra med tillgång till expertis. Rimligen är undersökningen ännu svårare i slutet av första trimestern pga ductus venosus storlek (2–3 mm). Visserligen redovisas höga ”success rate”-siffror i de publicerade artiklarna (98,5–100 procent), men detta måste ses i ljuset av det faktum att alla dessa studier kommer från centra med mångårig erfarenhet i ultraljudsdiagnostik inklusive användning av dopplerultraljud [2,13,14,15,17]. Endast i en av artiklarna medges att det krävs en speciell undersöknings-teknik vilket kan utgöra ett hinder för användning av ductus venosus-doppler som screeningstest [14].

Undersökning av blodflödes hastighet över fostrets trikuspidalklaff kräver kunskap och praktisk erfarenhet av fetal ekokardiografi, vilket endast undantagsvis finns hos obstetriker/barnmorskor som utför rutinmässiga ultraljudsundersökningar under graviditet. Alla tre publicerade artiklarna, som utvärderar trikuspidal regurgitation som markör av kromosomala avvikelser, utfördes vid samma centrum (King's College Hospital i London) med tillgång till fosterkardiologisk expertis av världsklass [6,7,9].

Ytterligare en faktor måste beaktas vid diskussion av de publicerade resultaten, nämligen säkerhetsaspekter av dopplerultraljuds användning under första trimestern av graviditeten (se också Kapitel 3.3.1). Även om man kan utgå ifrån att dopplerundersökningarna görs i slutet av första trimestern, dvs efter avslutad organogenes, och att man följer rekommendationen att använda minsta möjliga ultraljudsenergimängder, måste man ifrågasätta användning av pulsat dopplerultraljud i större skala som screeningstest under första trimestern. De ovan nämnda tekniska svårigheterna skulle kunna leda till att undersökningen tar för lång tid och ökar exponeringen av fostret för dopplerultraljud. Däremot är användning av dopplerultraljud som sekundärttest på t ex foster med ökad nackupplärning försvarbar eftersom den kan leda till upptäckt av eventuell hjärtmissbildning. Detta särskilt hos foster med ökad nackupplärning och normala kromosomer, som annars inte skulle ha genomgått en specialhjärtundersökning [8].

Kunskapsluckor

Undersökningar saknas av de rapporterade fynden beträffande trikuspidal regurgitation från andra centra.

Kunskapen är ofullständig om de olika modeller inkluderande dopplerultraljud i diagnostiken av kromosomala avvikelser respektive fetala hjärtmissbildningar under första trimestern. Möjliga effekter av dopplerundersökningar under första trimestern på fostret är otillräckligt undersökta.

Tabell 3.1.3.1 Dopplerultraljudsundersökningar av blodflödes hastighet i ductus venosus (DV) som screening för kromosomala avvikelser.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Borrell 1998 [3] Spanien	Kohort 1996–2001	Att utvärdera ductus venosus doppler som detektor av fetal aneuploidi	Mixad (1 718 lågrisk, 1 664 högrisk) Trimester: 1:a Graviditetsvecka: 11,9 (10–14) Moderns ålder: 33,7 Antal foster: 3 382	Ductus venosus doppler (transvaginalt)
Antolin 2001 [1] Spanien	Kohort 1998–1999	Att utvärdera ductus venosus doppler som screening för kromosomala avvikelser vid 10–16 graviditetsveckor	Mixad (remissfall; 40% högrisk) Trimester: 1:a och 2:a Graviditetsvecka: 10–16 Moderns ålder: 32 (22–45) Antal foster: 1 371	Ultraljud Nackupplarning Strukturella missbildningar Serumscreening Ductus venosus doppler

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentar
Kromosom- analys, prenatalt Kliniskt utfall	Ej angiven – troligen god: många års erfarenhet	Kromosom- abnormitet	Sjukdom: Kromo- somavvikelse Test: DV-doppler Prevalens: 2,7% Sensitivitet: 65% Testpositiva: 5% Sjukdom: Downs syndrom Test: DV-doppler Prevalens: 1,4% Sensitivitet: 75% Testpositiva: 5%	Högt Stort mate- rial, försiktiga, deskriptiva slutsatser. Rele- vant för svenska förhållanden
Kromosom- analys, prenatalt Kliniskt utfall	God (5 erfarna sonografer)	Kromosom- abnormitet	Sjukdom: Kromo- somavvikelse Test: DV-doppler Prevalens: 1,5% Sensitivitet: 65% Testpositiva: 5,2%	Lågt För optimistisk tolkning av resultaten – påståendet om minskat behov av invasiva tester ej underbyggt. Referensvärden för DV PI fast- ställda i samma population! – ej acceptabelt. Relevant för svenska förhål- landen

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Bilardo 2001 [2] Neder- länderna och Tyskland	Kohort	Att utvärdera ductus venosus doppler som prediktor av kromosomala avvikelser respektive fetalt utfall vid normal karyotyp	Högrisk Trimester: 1:a och 2:a Graviditetsvecka: 12,6 (10–17) Moderns ålder: 34 (23–42) Antal foster: 186	Ductus venosus doppler
Matias 2001 [13] Portugal	Kohort	Att utvärdera ductus venosus doppler som detektor av fetal aneuploidi	Högrisk Trimester: 1:a Graviditetsvecka: 12 (10–14) Moderns ålder: 35 (17–46) Antal foster: 515	Ductus venosus doppler (trans- vaginalt)
Mavrides 2002 [14] Stor- britannien	Kohort	Att utvärdera ductus venosus doppler i screening för kromosomala avvikelser	Mixad Trimester: 1:a Graviditetsvecka 12 + 3 (11 + 0–13 + 6) Moderns ålder: 35 (15–42) Antal foster: 260	Ductus venosus doppler

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentar
Kromosomanalys, prenatalt Kliniskt utfall	Ej angivet – troligen mycket god då deltagande centra tillhör pionjärer på DV-område	Kromosomabnormitet "Adverse outcome"	Sjukdom: Kromosomavvikelse Test: DV-doppler Prevalens: 24,7% Sensitivitet: 65% Testpositiva: 32,2% "Success rate": 86%	Medelhögt Relevant för högrisk population med ökad NT. Relevant för svenska förhållanden
Kromosomanalys, prenatalt	Okänd	Kromosomabnormitet	Sjukdom: Kromosomavvikelse Test: DV-doppler Prevalens: 12,0% Sensitivitet: 90% Testpositiva: 15,3% "Success rate": 100%	Medelhögt Förslaget om minskning av behovet för invasiva tester bör testas prospektivt
Kromosomanalys, prenatalt	God – minst 2 år ultraljud, minst 3 mån träning i doppler	Kromosomabnormitet	Sjukdom: Downs syndrom Test: DV-doppler Prevalens: 18,4% Sensitivitet: 58,7% Testpositiva: 15,6% "Success rate": 98,5% Sjukdom: Downs syndrom Test: DV-doppler + NT >95:e percentilen Prevalens: 18,4% Sensitivitet: 93,5% Testpositiva: 39,2%	Medelhögt Till skillnad från andra författare medges eventuella tekniska problem vid DV-doppler (även om "success rate" var mycket hög här). Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Murta 2002 [15] Brasilien	Kohort	Att utvärdera ductus venosus doppler som screening för kromosomala avvikelser	Mixad Trimester: 1:a Graviditetsvecka: 12 Moderns ålder: 32 (17–47) Antal foster: 372	Ductus venosus doppler
Toyama 2004 [16] Brasilien	Kohort 1998–2001	Att utvärdera ductus venosus doppler som screening för kromosomala avvikelser	Mixad (ej specificerat) Trimester: 1:a Graviditetsvecka: 11–14 Moderns ålder: 32,1 (14–47) Antal foster: 1 217 (–bortfall= 1 097)	Ductus venosus doppler
Zoppi 2002 [17] Italien	Kohort	Att utvärdera ductus venosus doppler i första trimestern i relation till NT och fetal karyotyp	Mixad (ej specificerat) Trimester: 1:a Graviditetsvecka: 10,3–13,6 Moderns ålder: Ökad NT: 35 (17–46) Normal NT: 32 (19–43) Antal foster: 330 (ökad NT = 156; normal NT = 174)	Nackuppkläring Ductus venosus doppler

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentar
Kromosom-analys, prenatalt Kliniskt utfall	Ej angett	Kromosom-abnormitet	Sjukdom: Abnorm karyotyp Test: DV-doppler Prevalens: 7,8% Sensitivitet: 93,1% Testpositiva: 9,1% "Success rate": 99,7%	Medelhögt Relevant för svenska förhållanden
Kromosom-analys, prenatalt Kliniskt utfall	Två certifierade (FMF) undersökare	Kromosom-abnormitet	Sjukdom: Abnorm karyotyp Test: DV-doppler Prevalens: 2,0% Sensitivitet: 68,2% Testpositiva: 7,7%	Medelhögt Slutsatsen om minskningen av falskt positiva resultat måste testas i en prospektiv studie. Relevant för svenska förhållanden
Kromosom-analys, prenatalt Kliniskt utfall	En undersökare	Kromosom-abnormitet	Sjukdom: Abnorm karyotyp Test: DV-doppler Prevalens: 1,0% Sensitivitet: 70,0% Test positive: 18,8% "Success rate": 98,5%	Medelhögt Slutsatserna diffusa. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Borrell 2003 [5] Spanien	Kohort 1999–2002	Att skatta effektiviteten i screening för Downs syndrom när ductus venosus doppler läggs till de redan existerande protokollen för första trimester- screening	Mixad Trimester: 1:a Graviditetsvecka: 10–14 Moderns ålder: ej angivet Antal foster 3 731 (3 087 låg- risk, 644 hög-risk)	Ultraljud Nackupplarning Serumscreening hCG PAPP-A Ductus venosus doppler

FMF = Fetal Medicine Foundation (London)

NT = Nuchal translucency, engelsk term för nackupplarning

PI = Pulsatility index

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentar
Kromosomanalys, prenatalt Kliniskt utfall	Troligen god, många års erfarenhet	Downs syndrom	Egna resultat ej angivna i detalj. Beräkningen baserat på model- lering med hjälp av egna resultat samt resultat av en publi- cerad metaanalys (Cuckle-Arbuzova) Modellen predi- kerar ökning av Downs syndrom- detektionen från 76 till 85% när DV-doppler läggs till NT, och från 88 till 92% när serum- markörer inklude- rades	Lågt Oklart om rele- vant för svenska förhållanden

Tabell 3.1.3.2 Dopplerultraljudsundersökningar av blodflödes hastighet över trikuspidalklaffen som screening för kromosomala avvikelser.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Popula- tion	Test	Referens- standard
Faiola 2005 [6] Stor- britannien	Kohort	Att bestämma "likelihood-kvot" för trisomi 21 hos foster med trikuspidal regurgitation vid 11–13 + 6 veckor	Högrisk Trimester: 1:a Graviditets- vecka: 11 + 0–13 + 6 Moderns ålder: upp- gift saknas Antal foster: 742	Ultraljud Strukturella missbild- ningar Doppler ekokardio- grafi	Kromosom- analys, prenatalt Kliniskt utfall
Huggon 2003 [9] Stor- britannien	Kohort 2000–2001	Att under- söka sambandet mellan fyndet av trikuspidal regurgita- tion och abnorm karyotyp	Mixad Trimester: 1:a Graviditets- vecka: 11 + 0–13 + 6 Moderns ålder: upp- gift saknas Antal foster: 262	Ultraljud Doppler ekokardio- grafi	Kromosom- analys, prenatalt

Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentar
Utmärkt (fetal kardiolog)	Downs syndrom	<p>”Likelihood-kvot” för trisomi 21 vid positiv trikuspidal regurgitation var 7,7 och för hjärtmalformation 8,4</p> <p>Sjukdom: Trisomi 21 Test: Trikuspidal regurgitation Prevalens: 21,6% Sensitivitet: 65,1% Testpositiva: 20,7% ”Success rate”: 96,8%</p> <p>Sjukdom: Kromosomavvikelse Test: Trikuspidal regurgitation Prevalens: 36,2% Sensitivitet: 52,7% Testpositiva: 24,5% ”Success rate”: 96,8%</p>	<p>Högt</p> <p>Stor kohortstudie på högriskpatienter. Positivt fynd av trikuspidal regurgitation hos foster med normal NT indicerar en ekokardiografisk undersökning pga ökad risk för hjärtmissbildning. Relevant för svenska förhållanden</p>
Mycket god	Downs syndrom	<p>Sjukdom: karyotyp Test: Trikuspidal regurgitation Prevalens: 48,1% Sensitivitet: 46% Testpositiva: 26,7% ”Success rate”: 100%</p> <p>Sjukdom: Abnorm karyotyp utan hjärtmissbildning Test: Trikuspidal regurgitation Prevalens: 35,8% Sensitivitet: 34,3% Test positive: 15,4% ”Success rate”: 100%</p>	<p>Medelhögt</p> <p>Relevant för svenska förhållanden</p>

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.3.2 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Popula- tion	Test	Referens- standard
Falcon 2006 [7] Stor- britannien	Kohort	Att utvär- dera scre- eningtest för Downs syndrom som inte- grerar två ultraljuds- markörer (NT och regurgi- tation i trikuspidal klaffen) och två serum- markörer (fritt beta- hCG och PAPP-A)	Mixad Trimester: 1:a Graviditets- vecka: 11 + 0–13 + 6 Moderns ålder: 37 (24–46) Antal foster: 309	Ultraljud Nackupp- klarning Serum- screening hCG PAPP-A Doppler ekokardio- grafi	Kromosom- analys, prenatalt

NT = Nuchal translucency, engelsk term för nackuppklarning

Kompetens hos undersökaren	Resultatmätt	Resultat	Bevisvärde Kommentar
Troligen god, många års erfarenhet	Downs syndrom	<p>Sjukdom: Downs syndrom Test: Trikuspidal regurgitation Prevalens: 24,9% Sensivitet: 74% Testpositiva: 23,6% "Success rate": 100%</p> <p>Screening med maternell ålder, NT, serum fritt beta-hCG och PAPP-A, samt trikuspidal regurgitation gav sensitivitet för Downs syndrom 87%, 90% och 95% för fixerade falskt positiva frekvenser av 1%, 2% respektive 5%. Tvåstegsmodellen (primär screening med maternell ålder, NT, serum fritt beta-hCG och PAPP-A; sekundär screening med trikuspidal regurgitation) resulterade i sensitivitet 91% (falskt positiva 2,6%)</p>	<p>Lågt</p> <p>Litet material. Relevant för svenska förhållanden</p>

Referenser

1. Antolin E, Comas C, Torrents M, Munoz A, Figueras F, Echevarria M, et al. The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10–16 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:295-300.
2. Bilardo CM, Muller MA, Zikulnig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:288-94.
3. Borrell A, Antolin E, Costa D, Farre MT, Martinez JM, Fortuny A. Abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetuses during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1612-7.
4. Borrell A, Gonce A, Martinez JM, Borobio V, Fortuny A, Coll O, Cuckle H. First-trimester screening for Down syndrome with ductus venosus Doppler studies in addition to nuchal translucency and serum markers. *Prenat Diagn* 2005;25: 901-5.
5. Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003;23: 921-6.
6. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:22-7.
7. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:151-5.
8. Favre R, Cherif Y, Kohler M, Kohler A, Hunsinger MC, Bouffet N, et al. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11–14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:239-43.
9. Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11–14 weeks of gestation. *Heart* 2003;89:1071-3.
10. Huisman TW, Bilardo CM. Transient increase in nuchal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow in a fetus with trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:397-9.
11. Kiserud T, Eik-Nes SH, Hellevik LR, Blaas HG. Ductus venosus blood velocity changes in fetal cardiac diseases. *J Matern Fetal Invest* 1993;3:15-20.
12. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10–14 weeks: the role of ductus venosus blood

- flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:380-4.
13. Matias A, Montenegro N. Ductus venosus blood flow in chromosomally abnormal fetuses at 11 to 14 weeks of gestation. *Semin Perinatol* 2001;25:32-7.
14. Mavrides E, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus. *BJOG* 2002;109:1015-9.
15. Murta CG, Moron AF, Avila MA, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:308-14.
16. Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, Lopes LM, Nomura RM, Saldanha FA, et al. Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:341-5.
17. Zoppi MA, Putzolu M, Ibba, RM, Floris M, Monni G. First-trimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:52-7.

3.1.4 Ultraljudsmarkörer (“soft markers”) i andra trimestern

Slutsatser

- Vissa ultraljudsmarkörer (tjockt nackskinn, ekogent hjärtfokus, hyper-ekogen tarm, kort överarmsben och kort lårben) är associerade till Downs syndrom. Förekomsten av plexus koroideuscystor är associerade till trisomi 18. (Evidensstyrka 3)
- Associationen mellan kromosomavvikelse och ultraljudsmarkörer ökar vid fynd av två markörer. Tre eller fler markörer ökar associationen påtagligt. (Evidensstyrka 3)
- Ultraljudsmarkörers association med kromosomavvikelse är huvudsakligen utvärderad i forskningsstrukturerade studier och varierar dessutom med studiedesign samt studerad population. Det finns således en osäkerhet att använda sig av förekomst av ultraljudsmarkörer eller eventuellt avsaknad av markör för bedömning av association med kromosomavvikelse som screeningsmetod.

Bakgrund

Risken för kromosomavvikelse hos foster påverkas av den blivande moderns ålder, graviditetstid, familjehistoria etc. Idag används ett flertal metoder för att diagnostisera kromosomavvikelse och framför allt trisomi 21, Downs syndrom, eftersom det är den vanligaste kromosomavvikelsen av klinisk betydelse. Det säkraste sättet att diagnostisera kromosomavvikelse är kromosomanalys av amnionceller (fostervattenprov) eller chorionvilli (moderkaksprov). Man kan även via blodprov från den blivande mamman (serumscreening) biokemiskt beräkna en risk för kromosomavvikelse hos fostret, men det kanske vanligaste indirekta instrumentet för att upptäcka kromosomavvikelse hos foster är ultraljud.

Rutinultraljud i andra trimestern har sedan lång tid använts i Sverige för bestämning av graviditetstid och i de allra flesta undersökningar

ingår granskning av fostermorfologin inklusive ultraljudsmarkörer för kromosomavvikelser. Upptäcktsmöjlighet av foster med kromosomavvikelser vid ultraljudsscreening i första trimestern har beskrivits tidigare i Kapitel 3.

Det här avsnittet avser att beskriva och utvärdera värdet av ultraljudsmarkörer, så kallade ”soft markers”, vid ultraljudsundersökning i andra trimestern. Dessa markörer är i sig inte patologiska men dess samband med kromosomavvikelser är väl känt och beskrevs redan 1985 av Benacerraf och medarbetare [8]. Det finns även beskrivet ett samband med icke-kromosomala avvikelser.

En mer detaljerad bakgrundsbeskrivning av identifiering av foster med ökad risk för kromosomavvikelser återfinns i SBU-rapporten från 1998 [1].

Frågeställning

- Förekommer association mellan ultraljudsmarkörer och kromosomala avvikelser hos foster i andra trimestern?

Avsnittet kommer även att översiktligt presentera om det finns rapporterat ett samband mellan ultraljudsmarkörer och icke-kromosomala avvikelser eller sjuklighet. Detta har inte varit föremål för systematisk granskning.

Metod

Övergripande metodbeskrivning för litteratursökning, urvalskriterier, granskningsinstrument samt bevisvärde finns beskrivet i Kapitel 2 (Metodik för den systematiska litteraturgenomgången).

Urvalskriterier för avsnittet ultraljudsmarkörer i andra trimestern är arbeten som studerat ultraljudsundersökning av foster i graviditetsvecka 14–24. Litteratursökningen har huvudsakligen skett på artiklar från år 1999–2005. Inkluderade metaanalyser innehåller dock arbeten publicerade före 1999. I första hand avsågs att redovisa prospektiva studier med

minst medelhögt bevisvärde enligt Quadas, men då det saknas moderna bra studier av framför allt lågriskpopulation kommer även ett flertal studier med lågt bevisvärde att redovisas. Utöver kohortstudier har därför även ett flertal fall–kontrollstudier inkluderats och enstaka väl utförda fallstudier.

Population: Lågrisk/oselektad respektive högrisk i industrialiserad befolkning.

Referensstandard/kontroll: Kromosomuppsättning eller pediatrik bedömning av friskt levande fött barn.

Resultatmått: För att bedöma samband mellan ultraljudsmarkörer och kromosomavvikelse har sensitivitet, specificitet och positiv likelihoodkvot (LR+) använts för isolerade såväl som kombinerade ultraljudsmarkörer. I studier där LR+ inte är angivet av författarna har vi gjort beräkning för LR+ inklusive 95 procent konfidensintervall (KI) om det för beräkningen har funnits tillräcklig grunddata. Vi har valt att använda oss av LR+ även i fall–kontrollstudier om de finns angivna i studien av författarna. (Definition sensitivitet, specificitet, LR+, LR–, KI, se Bilaga 3). Kombinerade ultraljudsmarkörer definieras som ultraljudsmarkörer som uppträder i kombination med andra ”soft markers” eller i kombinationen med strukturella avvikelser då de flesta inkluderade studierna inte tydligt särskiljer mellan detta. I vissa studier framgår inte om markörerna är isolerade eller kombinerade med andra markörer/strukturella avvikelser och dessa har därför grupperats som kombinerad markör.

Den samhällsmässiga effekten, dvs hur genetisk ultraljudsscreening påverkar antal födda barn (avbrytande av graviditet pga funna kromosomavvikelse/missfall efter invasiv provtagning etc) har inte utvärderats här men finns delvis beskrivet i andra kapitel.

Följande ultraljudsmarkörer har valts ut för granskning i denna rapport:

- Plexus koroideuscysta (cysta i hjärnans plexus choroideus)
- Tjockt nackskinn (”thickened nuchal fold”)
- Ekogent hjärtfokus (”golfboll”)

- Hyperekogen tarm
- Vidgat njurbäcken
- Kort överarmsben
- Kort lårben.

Andra, mindre vanligt använda, ultraljudsmarkörer finns angivna i slutet av detta kapitel. Dessa är således inte vetenskapligt granskade i den här rapporten.

Resultat

Vid litteratursökningen identifierades artiklar som studerade samband mellan isolerade samt kombinerade ultraljudsmarkörer och Downs syndrom respektive övriga kromosomavvikelser hos foster i andra trimestern. De flesta studier är baserade på en selekterad högriskpopulation men såväl oselekterad som selekterad lågriskpopulation förekommer.

Skillnader i rapporterad förekomst av markörer kan bero på kompetens hos undersökaren såväl som utrustningens kvalitet samt när i graviditeten undersökningen utförs eftersom markörer framträder olika i varierande graviditetslängd. Den väsentliga förklaringen torde dock vara vilken studiepopulation som undersökts, låg- respektive högrisk.

För varje markör har originalarbeten samt vid förekomst även systematiska översiktsartiklar valts ut. De flesta arbeten har studerat samband mellan olika ultraljudsmarkörer och Downs syndrom. Övriga kromosomavvikelser är mer sparsamt studerade pga dess relativt låga förekomst.

Endast en metaanalys inkluderande alla utvalda markörer har identifierats [41]. Metaanalysen innefattar 56 studier mellan 1980–1999 och inkluderar 130 365 kromosomalt normala foster och 1 930 med Downs syndrom. Majoriteten, 88 procent av studierna är gjorda i en högriskpopulation (kvinnor med en ökad risk för kromosomala avvikelser).

Plexus koroideuscystor

Plexus koroideuscystor är små cystor, vanligen definierade ≥ 3 mm, lokaliserade i plexus koroideus i hjärnans laterala ventriklar. Med ultraljud identifieras dessa i ett tvärsnitt av det fetala huvudet i nivå med laterala ventriklarna mellan graviditetsvecka 14–24 (då plexus koroideus är påvisbar) [21,38,45]. Plexus koroideus bör således undersökas bilateralt men teknisk ultraljudsartefakt gör att det ofta är svårare att påvisa plexus koroideus i ventrikeln närmast ultraljudsgivaren. Antalet samt storleken på cystorna anses oväsentligt men det finns även studier som föreslår ökad risk för kromosomavvikelse med större storlek [15].

Vid litteratursökningen identifierades tre metaanalyser. Två av dessa har studerat plexus koroideuscystor i lågrisk/oselekerad population. En av dessa har relaterat fynden till enbart trisomi 18 [18] och den andra både trisomi 18 och 21 [59]. Den tredje metaanalysen har huvudsakligen högriskpopulation och omfattar alla våra utvalda markörers samband med Downs syndrom [41]. Ett originalarbete ingår i alla tre metaanalyserna [24]. Åtta originalarbeten, som inte ingick i metaanalyserna, uppfyllde angivna kriterier. Förekomsten av plexus koroideuscystor i studierna varierade mellan 0,5–7 procent, i metaanalyserna med oselekerad till huvudsakligen högrisk mellan 0,5–1,3 procent.

Association med kromosomavvikelser

Plexus koroideuscystor, isolerade

Downs syndrom

Vid isolerade plexus koroideus cystor finns en sensitivitet för Downs syndrom på 0–3 procent i högriskpopulation, LR+ 1,0 (95% KI 0,1–9,4) [41], 1,8 (95% KI 0,0–18,2) [56] och i en oselekerad population LR+ 1,9 (95% KI 0,8–4,5) [59].

Trisomi 18

I en originalartikel av Ghidini och medarbetare redovisas i det egna materialet (lågriskpopulation) en sensitivitet på 0 procent för trisomi 18 vid förekomst av isolerade plexus koroideuscystor, men artikeln inkluderar även en genomgång av litteraturen t o m 1998 resulterande i en LR+ på 7,1 (95% KI 4,0–12,2) [22]. De två metaanalyserna av lågrisk/oselekerad population är inte samstämmiga. Demasio och medarbetare [18],

som även inkluderar Ghidinis originalarbete [22] kan heller inte påvisa något fall av trisomi 18 vid isolerade plexus koroideus cystor i lågriskpopulation (kvinnor under 35 år). Den något äldre metaanalysen av Yoder och medarbetare rapporterar dock en LR+ på 13,8 (95% KI 7,7–25) [59].

Plexus koroideuscystor, kombinerade

Vid kombinerad markör anges upp till 11 procent sensitivitet för Downs syndrom. LR+ varierade mellan 0,8–11 men inga signifikanta 95 procent KI. Kombinerade markörer för trisomi 18 hade en sensitivitet på 36–53 procent till en hög specificitet med rapporterade signifikanta LR+ mellan 8,6 och 19 i högriskpopulation.

Association med icke-kromosomala avvikelser

Det finns ingen konstaterad association mellan plexus koroideuscystor och icke-kromosomala avvikelser [28].

Slutsats plexus koroideuscystor

Förekomsten av plexus koroideuscystor varierar beroende på undersökt population men i en oselektad population runt 1 procent. Plexus koroideuscystor har en påvisad association med trisomi 18, men inte Downs syndrom. Vid isolerad förekomst är den absoluta riskökningen så liten att den i praktiken har betydelse först vid andra riskfaktorer, t ex vid maternell ålder över 35 år. Som vid andra ultraljudsmarkörer ökar risken vid förekomst av andra markörer eller strukturella avvikelser.

Downs syndrom

Isolerade plexus koroideuscystor är inte associerat med Downs syndrom vare sig i låg- eller högriskpopulation, LR+ 1,0–1,9, inte signifikant [41, 56,59].

Trisomi 18

Flera studier [15,22] samt sammanfattningen i en metaanalys [18] visar inget samband mellan förekomst av isolerade plexus koroideuscystor och risk för trisomi 18 i lågriskpopulation. En metaanalys anger en LR+ på 13,8 (95% KI 7,7–25,4) [59]. Ett LR+ på 13,8 skulle dock, tillsammans med den åldersrelaterade risken, kräva en ålder av 36 år för att nå en skattad risk för trisomi 18 på 1/200 vid förekomst av isolerade plexus kor-

oideuscystor i andra trimestern [59]. Bland våra inkluderade studier återfinns inte data för isolerade plexus koroideuscystor i högriskpopulation.

Tjockt nackskinn

Tjockt nackskinn mäts från yttre kanten av skallbenet till yttre skinnkanten i mittlinjen i ett transversalsnitt av fosterhuvudet [38,45,56]. Nackskinnsmåttet varierar med gestationsåldern [7,27] och definition för positiv markör varierar därför mellan olika studier. Ofta används >5 mm i graviditetsvecka 16–17 respektive >6 mm vecka 18–24. Tjockt nackskinn ska förstås skiljas från cystiskt hygrom som innehåller vätska samt från nackupplärning ("nupp")/"nuchal translucency" som mäts i tidig graviditet (vecka 11–14) – se annat avsnitt i denna rapport.

Vid litteratursökningen identifierades en metaanalys omfattande alla våra utvalda markörer [41]. Tio originalarbeten uppfyllde angivna kriterier.

Förekomsten av tjockt nackskinn rapporteras i de inkluderade studierna till 0,1–9,9 procent. I metaanalysen, inkluderande huvudsakligen högriskpopulation [41], anges 1,5 procent medan Schluter och Pritchard rapporterar 1,0 procent i oselektad population [36].

Association med kromosomavvikelse

Tjockt nackskinn, isolerat

Vid isolerat tjockt nackskinn varierar sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom mellan 3,7–9,0 procent. Huvudsakligen högriskpopulation är studerad. Specificiteten är i alla undersökningar hög (99–100 procent). LR+ varierar mellan 11–23,5 [33,41,56], varav LR+ 17 med signifikant 95 procent KI är rapporterad i metaanalys [41].

Tjockt nackskinn, kombinerat

Vid kombinerade markörer varierar sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom mellan 21–42 procent med en specificitet närmare 99 procent (90–99 procent). Liksom vid isolerad markör är lågrisk och oselektad population mindre undersökt. LR+ är som förväntat större vid kombinerat jämfört med isolerat fynd, men varierar kraftigt i de inkluderade

studierna, 2–95. Den matematiska uträkningsmodellen för LR+ gör att det kan bli väldigt höga LR+ vid hög specificitet.

Association med trisomi 18 är rapporterat i en studie där sensitiviteten anges till 16,7 procent, specificitet 99,2 procent med signifikant LR+ på 21 [20].

Association med icke-kromosomala avvikelser

Tjockt nackskinn finns rapporterat vid vissa mer ovanliga tillstånd som Noonans syndrom och multiple pterygium-syndrom samt skelettdysplasier [38]. Liksom vid ökad nackuppklarning i första trimestern finns en rapporterad möjlig association med medfödda hjärtfel [45]. Se aktuellt avsnitt om prenatal diagnostik av hjärtfel i denna rapport, Kapitel 3.2.2.

Slutsats tjockt nackskinn

Tjockt nackskinn förekommer hos cirka 1 procent av foster i andra trimestern. Vid isolerat fynd ses en låg sensitivitet (4–9 procent) för upptäckt av Downs syndrom men med en rapporterad signifikant LR+ på 11–23,5 varav LR+ 17 är rapporterat i den enda metaanalysen [41]. Högre sensitivitet och LR+ rapporteras vid kombinerat fynd.

Ekogent hjärtfokus

Ekogent hjärtfokus definieras som ett eller flera fokus i området av papillarmuskeln i en eller båda hjärtkamrarna med samma eller högre ekotäthet som närliggande ben [26,38,45]. Ekogent hjärtfokus utgörs troligen av en mikrokalcifiering av papillarmuskulaturen.

Vid litteratursökningen identifierades två metaanalyser varav en studerade enbart ekogena hjärtfokus [44] medan den andra omfattade alla våra utvalda markörer [41]. Fem originalarbeten, utöver de i metaanalyserna, uppfyllde angivna kriterier.

Förekomsten av ekogent hjärtfokus varierade mellan 1,8–7,4 procent, i studierna med oselektad population mellan 1,8–5,8 procent [26,36]. Prevalensen av ekogent hjärtfokus hos foster är rapporterat oförändrat oavsett moderns ålder [25].

Mer än 75 procent av ekogena hjärtfokus är lokaliserade i vänster kam-mare [14]. Vid biventrikulär-, multipel- eller högersidig lokalisering har rapporterats en möjlig högre risk för kromosomavvikelse [14,50]. Ekogent hjärtfokus kan kvarstå genom hela graviditeten.

Association med kromosomavvikelse

Ekogent hjärtfokus, isolerat

Vid isolerat ekogent hjärtfokus varierar sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom mellan 0–22 procent. I lågrisk/oselektad population är sensitiviteten generellt lägre än i högriskpopulation. Specificiteten är i alla undersökningar hög (96–97 procent). LR+ i lågriskpopulation 2,5 men saknar signifikant konfidensintervall vid 95 procent KI.

LR+ i högriskpopulation varierade mellan 1,4–5,1. Signifikanta konfidensintervall i metaanalyserna Smith-Bindman och medarbetare 2,8 (1,5–5,5) [41], och Sotiriadis och medarbetare 5,1 (3,4–7,6) [44].

Trisomi 13, 18 och övriga kromosomavvikelse är mindre studerade men förekommer nästan uteslutande vid fynd av fler än en ultraljudsmarkör och strukturella avvikelser [23,37].

Ekogent hjärtfokus, kombinerat

Vid kombinerade markörer varierar sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom mellan 20–37 procent. Specificiteten är i alla undersökningar hög (94–97 procent). LR+ varierar mellan 4–10 [13,36,41,44,49].

Arbeten som studerat upptäckt av kromosomavvikelse generellt, dvs inklusive Downs syndrom, har rapporterat liknande resultat. Sensitivitet 13–20 procent, specificitet på 96–97 procent [43,49].

Association med icke-kromosomala avvikelser

Det finns ingen säkerställd association mellan hjärtfokus och kongenital hjärtsjukdom eller andra icke-kromosomala avvikelser [47,53,57] även om en diastolisk funktionspåverkan har föreslagits [17].

En etnisk variation har beskrivits med ekogent hjärtfokus mer vanligt förekommande hos asiater än vita [39].

Slutsats ekogent hjärtfokus

Ekogent hjärtfokus förekommer i cirka 3 procent i en oselekterad population. I högriskpopulation är isolerat hjärtfokus associerat med Downs syndrom, LR+ 2,8–5,1. Denna association är inte tydligt visad i lågriskpopulation. I kombination med andra markörer eller strukturella avvikelser ses en ökad risk för Downs syndrom samt övrig kromosomavvikelse.

Hyperekogen tarm

Hyperekogen tarm definieras som tarm med samma eller högre ekotäthet som närliggande ben [21,38,45].

En metaanalys identifierades som studerade hyperekogen tarm [41]. Tio originalarbeten uppfyllde angivna kriterier.

Förekomsten av hyperekogen tarm varierar mellan 0,8–3,8 procent. En studie med oselekterad population rapporterar 1,6 procent [36].

Association med kromosomavvikelse

Hyperekogen tarm, isolerad

Isolerad hyperekogen tarm är studerad i endast två originalarbeten [13, 33] samt metaanalysen [41]. I ytterligare en artikel har alla utom två foster isolerade markörer [56]. För foster med isolerad hyperekogen tarm varierar sensitiviteten för Downs syndrom mellan 0–4 procent. Specificiteten är hög 98–99,5 procent. Två studier har angivit signifikanta ”likelihood-kvoter”, Nyberg och medarbetare LR+ 6,7 (2,7–16,8) samt metaanalysen LR+ 6,1 (3,0–12,6). Alla studier på isolerad hyperekogen tarm är gjorda på högriskpopulationer. I en studie med 655 fall av hyperekogen tarm hade 11 foster (1,7 procent) Downs syndrom [40].

Hyperekogen tarm, kombinerad

Då hyperekogen tarm är kombinerad med andra markörer eller strukturella avvikelser är sensitiviteten för Downs syndrom och övriga kromosomavvikelse 13–22 procent. Specificiteten varierar mellan 97–100 procent. LR+ 7–34.

Association med icke-kromosomala avvikelser

Hyperekogen tarm är associerad med ett flertal icke-kromosomala företeelser. Cystisk fibros förekommer oftare hos foster med hyperekogen tarm [11]. Association med kongenital infektion har också beskrivits (CMV, herpes, parvovirus, rubella, varicella och toxoplasma) [46]. Intra-amniosk blödning [46], kongenital malformation av gastrointestinalkanalen [30] har också beskrivits som orsak till hyperekogen tarm. Det finns även rapporter om växtretardation med ökad perinatal morbiditet och mortalitet [46].

Slutsats hyperekogen tarm

Hyperekogen tarm förekommer i cirka 1 procent.

Sensitiviteten för isolerad hyperekogen tarm är låg (0–4 procent) med en hög specificitet 98–99,5 procent. Det finns en signifikant association mellan isolerad hyperekogen tarm och Downs syndrom med LR+ 6,1–6,7 i högriskpopulation. Kombinerad med andra markörer/strukturella avvikelser är sensitiviteten högre (13–22 procent) och LR+ 7–34, vilket speglar en association med Downs syndrom.

Vidgade njurbäcken

Vidgade njurbäcken har i de inkluderade studierna definierats som ett ekofattigt område i njurbäckenet som mäter ≥ 4 mm och mätningen görs anterioposteriort [21,38,45]. I studien av Nyberg och medarbetare är måttet ≥ 3 mm [33].

En metaanalys identifierades som studerade vidgade njurbäcken [41]. Tio originalarbeten uppfyllde angivna kriterier.

Förekomsten av vidgade njurbäcken varierar mellan 1,3–4,9 procent.

Association med kromosomavvikelse

Vidgade njurbäcken, isolerat

Vid vidgade njurbäcken isolerat är sensitiviteten 2–9 procent och specificiteten 98–99 procent för Downs syndrom. LR+ varierade mellan 1,5–3,8, ingen med signifikant 95 procent KI. Studien av Coco och Jeanty på

låg riskpopulation har låg prevalens (0,09 procent) av Downs syndrom [16]. Övriga studier är gjorda på högriskpopulationer.

Vidgade njurbäcken, kombinerat

Då vidgade njurbäcken uppträder som kombinerad markör varierar sensitiviteten för Downs syndrom mellan 0 och 21 procent. Specificiteten är hela tiden hög, 97–99 procent. Huvudsakligen högriskpopulationer är undersökta. LR+ varierar i dessa mellan 1,2–19. I lågrisk/oselektad population LR+ 11,1 (95% KI 6,4–17,9) [36] respektive 19,2 (2,9–126) [16].

Association med icke-kromosomala avvikelser

Vidgat njurbäcken är associerat med kongenital hydronefros [4]. Vidgat njurbäcken är vanligare hos pojkfoster [16,48].

Slutsats vidgat njurbäcken

Vidgat njurbäcken förekommer i cirka 2 procent.

Sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom vid vidgade njurbäcken isolerat är låg (2–9 procent) och högre kombinerat med andra markörer (0–21 procent). Vid förekomst av isolerad markör har varken metaanalysen [41] eller övriga studier visat en association med kromosomavvikelse. Gäller både lågrisk- och högriskpopulationer. En ökad association med kromosomavvikelse ses vid kombinerade markörer.

Kort överarmsben

Kort överarmsben definieras som ett överarmsbensmått som är $<0,9$ av det förväntade överarmsbensmättet beräknat från biparietaldiametern [10,31,38,45].

En metaanalys identifierades som studerade kort överarmsben [41]. Sju originalarbeten uppfyllde angivna kriterier.

Det föreligger skillnader mellan olika centra både vad gäller de formler som används och mätteknik. Skillnaden inom centrat är ofta liten [54].

Beroende på vilken beräkningsformel som används, Nyberg och medarbetare [31] eller Benacerraf och medarbetare [10] varierade förekomsten av kort överarmsben i studierna påtagligt, 0,5–17 procent.

Association med kromosomavvikelse

Kort överarmsben, isolerat

Vid kort överarmsben är sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom mellan 2–9 procent med en specificitet på 97–99,6 procent. I studien av Viora och medarbetare noteras dock en högre sensitivitet (27 procent) men en lägre specificitet (88 procent), av 33 foster hade alla utom 2 isolerade markörer [56].

LR+ för Downs syndrom är 2,2 (0,9–4,1) [56], 5,1 (1,6–16,5) [33], 5,8 (0,98–34,3) [13], och 7,5 (4,7–12) i metaanalysen av Smith-Bindman och medarbetare [41]. I en artikel av Vergani och medarbetare där regressionsanalys används visar jämförelsen mellan observerad och förväntad överarmslängd ingen signifikant skillnad mellan foster med Downs syndrom och kromosomalt normala foster [51].

Kort överarmsben, kombinerat

Kombinerat med andra markörer varierar sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom mellan 14–54 procent med en specificitet på 83–99 procent i högriskpopulation. LR+ varierar mellan 2,1 och 23,5 (13–42) [13]. Endast en studie är gjord på oselektad population, där sensitiviteten är 64 procent och specificiteten på 88 procent, LR+ 5,6 (4,4–6,7) [36].

Association med icke-kromosomala avvikelser

Kort överarmsben kan vara associerat med skelettdysplasier och tillväxthämning [34].

Slutsats kort överarmsben

Beroende på vilken beräkningsformel som används, Nyberg och medarbetare [31] eller Benacerraf och medarbetare [10] varierade förekomsten av kort överarmsben i studierna påtagligt, 0,5–17 procent.

Huvudsakligen högriskpopulation är studerat med en sensitivitet för isolerat kort överarmsben i de flesta studier mellan 2–9 procent med en hög specificitet för upptäckt av Downs syndrom. Det finns en association mellan isolerat kort överarmsben och Downs syndrom med ett LR+ på 5,1–7,5. En studie där regressionsanalys används hävdar dock att någon statistisk säker skillnad inte finns mellan foster med Downs syndrom och kromosomalt normala friska foster [51]. En ökad association med kromosomavvikelse ses vid kombinerade markörer.

Kort lårben

Kort lårben definieras som ett lårbensmått som är $<0,9$ av det förväntade lårbensmålet beräknat från biparietaldiametern [9,31,38,45]. Det föreligger skillnader mellan olika centra både vad gäller de formler som används och mätteknik. Skillnaden inom centrat är ofta liten [54].

En metaanalys identifierades som studerade kort lårben [41]. Nio originalarbeten uppfyllde angivna kriterier.

Beroende på vilken beräkningsformel som används, Nyberg och medarbetare [31] eller Benacerraf och medarbetare [9], varierade förekomsten av kort lårben i studierna mellan 0,4–31 procent.

Association med kromosomavvikelse

Kort lårben, isolerat

Vid kort lårben är sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom mellan 4,3–16 procent med en specificitet på 96 procent i högriskpopulation. I studien av Viora och medarbetare noteras en högre sensitivitet (30 procent) men en lägre specificitet (90 procent), av 33 foster hade alla utom 2 isolerade markörer [56]. LR+ (95% KI) för Downs syndrom är 1,2 (0,51–2,7) [13], 1,5 (0,8–2,8) [33], 2,7 (1,2–6,0) metaanalysen [41] samt 2,9 (1,4–5,5) [56]. I två artiklar där regressionsanalys har använts visar jämförelsen mellan observerad och förväntad lårbenslängd ingen signifikant skillnad mellan foster med Downs syndrom och kromosomalt normala foster [42,52].

Kort lårben, kombinerat

Vid kombinerade markörer varierar sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom mellan 14–54 procent i högriskpopulation. LR+ är 10,1 (7,1–14,3) [13]. Endast en studie är gjord på oselekterad population med en sensitivitet på 63 procent och en specificitet på 85 procent, LR+ 4,2 (3,4–5,1) [36].

Association med icke kromosomala avvikelser

Kort lårbenben kan vara associerat med skelettdysplasier och tillväxthämning [34].

Slutsats kort lårben

Beroende på vilken beräkningsformel som används, Nyberg och medarbetare [31] eller Benacerraf och medarbetare [9] varierade förekomsten av kort lårben i studierna mellan 0,4–31 procent.

Sensitiviteten för isolerat kort lårben varierar i de flesta studier mellan 4,3–16 procent med en specificitet på 96 procent för upptäckt av Downs syndrom. Det finns en trolig svag association mellan kort lårben och Downs syndrom (signifikant LR+ 2,7 i metaanalysen) [41]. Två studier där regressionsanalys används hävdar en statistisk otillräcklig skillnad mellan foster med Downs syndrom och kromosomt normala foster [42,52]. En ökad association med kromosomavvikelser ses vid kombinerade markörer.

Övriga ultraljudsmarkörer

Utöver de inkluderade ultraljudsmarkörerna finns ett stort antal möjliga ultraljudsmarkörer för kromosomala avvikelser rapporterat. Vi har valt att inte ta med de markörer som inte är acceptabelt utvärderade och det stora flertalet kräver en så avancerad undersökningsteknik att de är svåra att använda som screeningsmetod. Framtiden kan utvisa nya användbara markörer. Exempel på andra möjliga ultraljudsmarkörer är:

- en navelsträngsartär
- avsaknad av näsben (behandlas i ett annat avsnitt i denna rapport)
- ökad bäckenbensvinkel ("iliac angle")

- vidgade hjärnventriklar
- vidgad cisterna magna
- kort huvud (brachycephali)
- stort avstånd mellan stortån och andra tån ("sandal gap")
- öronlängd
- kort böjt (lill-)finger (clinodactyli).

Kommentar – riskberäkning för kromosomavvikelse baserat på ultraljudsmarkörer

Vid beräkning av risk för kromosomavvikelse måste hänsyn till kvinnans ålder tas då risken för vissa kromosomavvikelser, t ex Downs syndrom, ökar med åldern. Hänsyn måste också tas till eventuell ökad risk vid serumscreening eller andra riskfaktorer. Riskkorrigering med användande av Bayesisk statistik används i klinisk medicin [2]. Principen är att då grundrisken för sjukdomen är känd kan en ny risk beräknas efter det att ett eller flera test använts. Detta görs genom att till grundrisken multiplicera den eller de LR som fås efter varje test. Förutsättningen är att de variabler som ingår är oberoende. Detta används av bl a Nicolaidis [29] och Nyberg och medarbetare [33]. Då flera markörer förekommer hos samma foster ökar risken för kromosomavvikelse, t ex ökar risken för Downs syndrom vid fynd av en markör från LR+ 1,9–2,0 [13,33], till två markörer LR+ 6,2–9,7 [13,33]. Risken stiger ytterligare vid tre markörer LR+ 80–115 [13,33]. Emellertid varierar "likelihood-kvot" beroende på vilken typ av ultraljudsmarkör som förekommer, t ex anges ett högre LR+ för tjockt nackskinn än för vidgade njurbäcken. När olika ultraljudsmarkörer används för att beräkna risken för kromosomavvikelse är det av vikt att studien är gjord på den typ av population som den är tänkt att användas på. I en högriskpopulation görs ofta en noggrann ultraljudsundersökning jämfört med en screenad lågriskpopulation. "Likelihood-kvot" för en enskild ultraljudsmarkör i andra trimestern kommer att vara olika beroende på om en undersökning i första trimestern med nackupplärning samt serumscreening utförts eller inte. Prevalensen av Downs syndrom i andra trimestern kommer att vara olika i dessa två populationer. Det finns således en osäkerhet att använda sig av riskkalkylering baserad på "likelihood-kvot" i olika populationer.

Bromley och Benacerraf använder sig av ett poängsystem där olika markörer inklusive ålder tilldelas olika poäng som adderas för att få en riskbedömning [12]. Att variablerna ej är oberoende och att multivariabel regressionsanalys därför bör användas för att beräkna risken hävdas bl a av Schluter och Pritchard [36].

Det har också visats att risken minskar då ingen markör förekommer, LR= 0,2–0,36 [13,32,33,43,55,58]. Att använda sig av riskreducering för kromosomavvikelse vid avsaknad av markör har använts i högriskpopulationer i studier och vid olika fostermedicinska centra men är ännu inte tillräckligt utvärderad för klinisk rutinmässig användning eller i lågriskpopulation [19,54,58].

Ultraljudsmarkörers association med kromosomavvikelse är huvudsakligen utvärderad i forskningsstrukturerade studier och varierar med studiedesign samt studerad population. Det finns således en osäkerhet att använda sig av förekomst av ultraljudsmarkörer eller eventuellt avsaknad av markör som screeningsmetod för bedömning av association med kromosomavvikelse.

Kunskapsluckor

Användandet av ultraljudsmarkörer för riskbedömning av kromosomavvikelse i andra trimestern är inte fullständigt utvärderat som screeningsmetod liksom dess samhällsmässiga effekter som t ex tydligt klarlagda ekonomiska effekter, hantering av oro, det reella utfallet av antal födda barn med eller utan kromosomavvikelse pga missfall efter invasiv provtagning, avbrytande av graviditeter.

Tabell 3.1.4.1 Ultraljudsmarkörers association med kromosomala (Downs syndrom och trisomi 18) och icke-kromosomala avvikelser hos foster i andra trimestern, sammanvägning av rapporterade "likelihood-kvoter" i granskade studier.

Ultraljudsmarkör (isolerad)	LR+		
	Downs syndrom	Trisomi 18	Icke-kromosomal avvikelse
Plexus koroideuscysta		7–14	
Tjockt nackskinn	17		Medfödda hjärtfel
Ekogent hjärtfokus	3–5		
Hyperekogen tarm	6,5		Cystisk fibros Infektion Gastrointestinala anomalier
Vidgade njurbäcken			Hydronefros
Kort överarmsben	5–7,5		Skelettdysplasier Tillväxthämning
Kort lårben	2,7		Skelettdysplasier Tillväxthämning

Angivna LR+ (positiv "likelihood-kvot") har signifikant 95 procent konfidensintervall. Downs syndrom påvisas inte associerat med plexus koroideuscysta samt vidgat njurbäcken.

Tabell 3.1.4.2 Ultraljudsmarkörer ("softmarkers") i andra trimestern. Ekogent hjärtfokus.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Anderson 2003 [3] Nya Zeeland	Fallstudie Retrospektiv 1997–1999	Bedöma association mellan isole- rat ekogent hjärtfokus och DS	Oselekerad 149/9 167	18–34 v 16–24	1,8	0,3
Lamont 2004 [26] Stor- britannien	Kohort Retrospektiv 1997–1999	Bedöma association mellan isole- rat ekogent hjärtfokus och DS	Oselekerad 10 769	29,6 ± 5,2 v 16–24	2,9	0,1
Wax 2000 [49] USA	Kohort Prospektiv 1997–1999	Bedöma vilka ultraljuds- markörer som obe- roende är associerade med kromo- somavvikelse	Högrisk 789	35,9 v 14–24	3,5	0,8

Isolerat ekogent hjärtfokus Downs syndrom			Kombinerat ekogent hjärtfokus Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
		EK				Lågt Av författarna angiven som prospektiv. Några hade gjort serumscreening och NT innan ultraljudet. Oklar resultatdel. Ej tydligt definition av ekogent hjärtfokus. Alla DS ej ultraljudsundersökta. Relevant för svenska förhållanden
7	97	2,5 (0,4–16)				Högt Oselekterad population utan tidigt ultraljud eller serumscreening. Relevant för svenska förhållanden
			29	97	10	Lågt Högriskgrupp. Ej isolerade markörer. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.2 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Bromley 2002 [13] USA	Fall-kontroll Prospektiv 1990–2000	Bedöma risken för DS hos foster med ultraljuds- markörer	Högrisk DS: 164 K: 656	36 v 16,4 (15–20)	DS: 38/111 K: 19/444	164/820
Schluter 2005 [36] Australien	Kohort Prospektiv 1993–2002	Bedöma association mellan ultra- ljudsmarkö- rer (justera- de för inter- agerande förhållanden) och DS i en screenad population	Oselekterad 16 964 varav 73 DS	31,9 ± 4,7 v 15–22	5,8	0,4
Smith- Bindman 2001 [41] USA	Metaanalys. Medline och sökning via litteraturför- teckning. 1980–1999 32 prospek- tiva, 24 fall- kontroll	Bedöma till- förlitligheten med ultraljud i andra tri- mestern för att upptäcka DS	Högrisk (88%, 49 studier) Friska: 130 365 DS: 1 930	34 Andra trimestern	7,4	1,5 (6% i fall- kontroll, 1% i pro- spektiva)

Isolerat ekogent hjärtfokus Downs syndrom			Kombinerat ekogent hjärtfokus Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
5,4	96	1,4 (0,6–4,3)	34	96	8 (4,8–13)	Medelhögt Högriskpopulation. Studien är gjord i omgångar över en 10-årsperiod. Relevant för svenska förhållanden
			37	94	6,6** (4,5–9,1)	Medelhögt Oselekterad population där dock många senare exkluderas pga hög risk. 20% hade gjort nackuppkänningsmätning i första trimestern. Till skillnad mot många andra arbeten baseras resultat på en modell med multivariat analys. Relevant för svenska förhållanden
11	96	2,8 (1,5–5,5)	20	95	4	Medelhögt Stor metaanalys men högriskgrupp huvudsakligen. En studie, som stod för en stor del av alla rapporterade friska, utgår från ett missbildningsregister där rapporteringstveksamheter kan förekomma. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.2 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Sotiriadis 2003 [44] USA/ Grekland	Metaanalys. Medline, EmBase och sökning via litteratur- förteckning. 1985–2002 7 prospek- tiva, 3 retro- spektiva, 2 fall-kontroll (retrospek- tiva)	Utvärdera den diagnos- tiska poten- tialen för att finna DS vid ultraljudsfynd av ekogena hjärtfokus	7 högrisk 1 lågrisk 4 oselekte- rad 51 831 varav 333 DS	29–35 v 14–25 (1 studie 11–15, medel 13)	–	0,04–2

** LR+ samt 95% KI uträknat för denna rapport och inte av författarna.

DS = Downs syndrom; EK = Ej kalkylerbart; K = Kontroller;

KI = Konfidensintervall; LR = "Likelihood-kvot";

Isolerat ekogent hjärtfokus Downs syndrom			Kombinerat ekogent hjärtfokus Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
22	96	5,1 (3,4–7,6)	26	96	7	Medelhögt I 4 studier var första trimesterultraljud gjort och i 3 var detta basen för amniocentes. Oklara data, t ex hur många var screenade, aborterade. Stor variation prevalens DS. Relevant för svenska förhållanden

Tabell 3.1.4.3 Ultraljudsmarkörer ("softmarkers") i andra trimestern.
Plexus koroideuscysta – trisomi 18.

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens trisomi 18 %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Bahado- Singh 2003 [5] USA	Fall-kontroll 1994–1998	Via matema- tisk modell utvärdera ultraljuds- markörers prediktion av trisomi 18	Högrisk K: 1 167 Trisomi 18: 47	36 ± 5 hos både trisomi 18 och kontroll K: 16,5 ± 1,5 Trisomi 18: v 17,9 ± 1,6 (14–24)	–	47/1 214

Isolerad plexus koroideuscysta trisomi 18			Kombinerad plexus koroideuscysta trisomi 18			Bevisvärde Kommentarer
Sensitivitet %	Specifitet %	LR+ KI 95%	Sensitivitet %	Specifitet %	LR+ KI 95%	
			36	96	8,6 (5,4–13,8)	Medelhögt Högriskpopulation. Försök till matchning, dvs ganska bra fall– kontroll. Lite svårförstålig statis- tik med area och olika modellberäkningar. Viss skillnad mellan grupperna när ultralju- det utförs. All data presenteras ej inkl svårt att bedöma effekt av isolerade fynd. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.3 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens trisomi 18 %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
DeVore 2000 [20] USA	Fall-kontroll 1990-1999	1. Identifiera ultraljuds- markörer associerade trisomi 18. 2. Identifiera markörer som kan användas av läkare med olika kompe- tens. 3. Skapa data som möjlig- gör beräkning av kvinnans individuella risk för trisomi 18 vid ultraljud i andra trimestern	Högrisk K: 2 000 Trisomi 18: 30	? v 17,5 ± 1 v 5 d (14-23)	-	30/2 030
Yoder 1999 [59] USA	Metaanalys Medline 1987-1997 13 prospek- tiva	Utvärdera risken för trisomi 18 vid fynd av iso- lerad plexus koroideus- cysta i andra trimestern	Oklart Varierar troligen från oselek- terad till högrisk 246 545	Oklart Andra trimestern	0,5	

Isolerad plexus koroideuscysta trisomi 18			Kombinerad plexus koroideuscysta trisomi 18			Bevisvärde Kommentarer
Sensitivitet %	Specifitet %	LR+ KI 95%	Sensitivitet %	Specifitet %	LR+ KI 95%	
			53,3	97,2	19** (10,2–33,0)	Medelhögt Regressionsanalys används vilket tar hänsyn till varje markörs separata effekt. Detta försvårar dock möjlighet till jämförelse med studier med andra analyssätt. Relevant för svenska förhållanden
		13,8 (7,7–25,1)				Lågt Oklart definierade studiegrupper. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.3 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens trisomi 18 %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Demasio 2002 USA [18]	Metaanalys Medline 1990–2000 8 prospektiva	Incidensen av trisomi 18 hos kvinnor under 35 år vid förekomst av plexus koroiduscysta	Lågrisk 106 725	<35 v 14–24 (en studie v 13–24, en 14–26)	1,2	0,02

** LR+ samt 95% KI uträknat för denna rapport och inte av författarna.

DS = Downs syndrom; EK = Ej kalkylerbart; K = Kontroller;

KI = Konfidensintervall; LR = Likelihood-kvot

Isolerad plexus koroideuscysta trisomi 18			Kombinerad plexus koroideuscysta trisomi 18			Bevisvärde Kommentarer
Sensitivitet %	Specifitet %	LR+ KI 95%	Sensitivitet %	Specifitet %	LR+ KI 95%	
0		EK				Lågt Svårt att mer i detalj bedöma de inkluderade studierna. Stort material. Verkar ha en bra selektion av lågrisk. Man tror sig ha minskat studiedesignsbias genom att bara välja prospektiva studier. Relevant för svenska förhållanden

Tabell 3.1.4.4 Ultraljudsmarkörer ("softmarkers") i andra trimestern.
Plexus koroideuscysta – Downs syndrom.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tets- vecka (medel ± SD eller range)		
Viora 2001 [56] Italien	Kohort Prospektiv 1996–1999	Att utvärdera prevalensen av ultraljuds- markörer både hos foster med DS och nor- mala foster utan malfor- mationer	Högrisk 2 102 varav 33 DS	– v 15–19	1,7	1,6
Wax 2000 [49] USA	Kohort Prospektiv 1997–1999	Bedöma vilka ultraljuds- markörer som obe- roende är associerade med kromo- somavvikelse	Högrisk 789	35,9 v 14–24	3,0	0,8
Winter 2000 [54] USA	Kohort Prospektiv	Att jämföra ultraljuds- markörer för prenatal upptäckt av DS	Högrisk 3 303	35,1 ± 5,1 (13–47,4) v 17,1 ± 1,8 (14–24)	7,1	1,6

Isolerad plexus koroideuscysta Downs syndrom			Kombinerad plexus koroideus- cysta Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- fietet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- fietet %	LR+ KI 95%	
3,0	98,3	1,8** (0,0–18,2)				Lågt Högrisk. Relevant för svenska förhållanden
			–	–	–	Lågt Högriskgrupp. Ej isolerad markör. Relevant för svenska förhållanden
			5,7	93,0	0,8** (0,1–2,3)	Lågt Relevant för svenska förhållanden bortsett från att studien baseras på amerikanska risk-scoringssystem

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.4 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tets- vecka (medel ± SD eller range)		
DeVore 2000 [21] USA	Fall-kontroll 1990-1999	1. Identifiera ultraljuds- markörer associerade med DS. 2. Identifiera markörer som kan användas av läkare med olika kompe- tens. 3. Skapa data som möjlig- gör beräkning av kvinnans individuella risk för DS	Högrisk K: 2 000 DS: 80	- v 18 ± 1 v 5 d (15-25)	59/2 080	80/2 080
Rosen 2002 [35] Israel	Kohort Prospektiv 1995-1997	Bedöma tillförlitlig- heten för att upptäcka DS med trippel- test samt ultraljud hos kvinnor som genomgår amniocentes pga ålder (≥35 år)	Högrisk 1 006	≥35 v 16-18	2,4	1,5

Isolerad plexus koroideuscysta Downs syndrom			Kombinerad plexus koroideuscysta Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- fietet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- fietet %	LR+ KI 95%	
0			3,8	97,2	1,4** (0,4–4,4)	Medelhögt Regressionsanalys används vilket tar hänsyn till varje markörs separata effekt. Detta försvårar dock möjlighet till jämförelse med studier med andra analyssätt. Relevant för svenska förhållanden
			0		EK	Medelhögt Högrisk baserad på ålder ≥35 år. Relevant för svenska förhållanden, framför allt om man använder sig av trippeltest

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.4 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tets- vecka (medel ± SD eller range)		
Sohl 1999 [43] USA	Kohort Prospektiv 1995–97	Att bedöma värdet av ultraljuds- markörer för att förutsäga signifikanta kromosom- avvikelser	Högrisk 2 743	34,6 ± 5,2 v 17,3 ± 2,5 (14–25)		2,0
Yoder 1999 [59] USA	Metaanalys Medline 1987–1997 13 prospek- tiva	Bedöma risken för trisomi 18 och 21 vid fynd av iso- lerad plexus koroideus- cysta i andra trimestern	Oklart Varierar troligen från oselekterad till högrisk 246 545	Oklart Andra trimestern	0,5	
Smith- Bindman 2001 [41] USA	Metaanalys. Medline och sökning via litteratur- förteckning. 1980–1999 32 prospek- tiva, 24 fall- kontroll	Bedöma till- förlitligheten med ultraljud i andra tri- mestern för att upptäcka DS	Högrisk (88%, 49 studier) Friska: 130 365 DS: 1 930	34 Andra trimestern	1,3	1,5 (6% i fall- kontroll, 1% i pro- spektiva)

* Studier med ultraljudsmarkör kombinerad med annan markör/strukturella avvikelser respektive studier där det inte framgår om isolerad eller kombinerad markör.

** LR+ samt 95% KI uträknat för denna rapport och inte av författarna.

DS = Downs syndrom; EK = Ej kalkylerbart; K = Kontroller;

KI = Konfidenstintervall; LR = Likelihood-kvot

Isolerad plexus koroideuscysta Downs syndrom			Kombinerad plexus koroideus- cysta Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
			5,5	96,2	1,4** (0,2–5,3)	Lågt Högriskgrupp. Relevant för svenska förhållanden
		1,9 (0,8–4,5)				Lågt Oklart definierade studiegrupper. Relevant för svenska förhållanden
1	99	1,0 (0,1–9,4)	2–11*	98–99*	1–11*	Medelhögt Stor metaanalys men högriskgrupp huvud- sakligen. En studie, som stod för en stor del av alla rapporterade friska, utgår från ett miss- bildningsregister där rapporteringstveksam- heter kan förekomma. Relevant för svenska förhållanden

Tabell 3.1.4.5 Ultraljudsmarkörer ("softmarkers") i andra trimestern.
Tjockt nackskinn, Thickened nuchal fold.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Locatelli 2000 [27] Italien/USA	Kohort Prospektiv 1990–1996	Att via stu- dien föreslå en metod för riskberäkning av DS som tar hänsyn till gestations- och moderns ålder	Högrisk 809 varav 29 DS	38,4 ± 2,2 (24–47) v 16,9 ± 1,6 (14–22)	– (≥6 mm)	3,6
Nyberg 2001 [33] USA	Fall-kontroll Fall 1990– 1999. Kontroll 1996–1999	Bedöma asso- ciation mellan ultraljuds- markörer och DS	Högrisk DS: 186 K: 8 728	DS: 32,4 (±5,5) K: 36,3 (±4,9) v 14–20		

Isolerat tjockt nackskinn Downs syndrom			Kombinerat tjockt nackskinn Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- fietet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- fietet %	LR+ KI 95%	
			27,6	97,9	13,1	Lågt Högrisk. Oklart om associerade markörer. Strukturella avvikelser ej angivna. Studien är mest baserad på skillnader mellan mätt och förväntat än "cut off". Relevant för svenska förhållanden
5,8	99	11 (5–22)	23	99	61	Medelhögt Lite skillnad i undersökningstillfälle i grupperna (1990–1999 vs 1996–1999) och äldre kvinnor i gruppen med DS. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.5 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
DeVore 2000 [21] USA	Fall-kontroll 1990–1999	1. Identifiera ultraljuds- markörer som predik- terar DS. 2. Identifiera markörer som kan användas av läkare med olika kompe- tens. 3. Ge data som möjlig- gör för klinikern att beräkna kvinnans individuella risk för DS	Högrisk DS: 80 K: 2 000	– v 18 ± 1 v 5 d (15–25)	38/2 080	80/2 000
Viora 2001 [56] Italien	Kohort Prospektiv 1996–1999	Att utvärdera prevalensen av ultraljuds- markörer både hos foster med DS och nor- mala foster utan malfor- mationer	Högrisk 2 102 varav 33 DS	– v 15–19	0,5	1,6

Isolerat tjockt nackskinn Downs syndrom			Kombinerat tjockt nackskinn Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
5			28,8	99,2	53,4 (26–108)	Medelhögt Regressionsanalys används vilket tar hänsyn till varje markörs separata effekt. Detta försvårar dock möjlighet till jämförelse med studier med andra analyssätt. Relevant för svenska förhållanden
9,0	99,6	23,5** (1,6–191)				Lågt Högrisk. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.5 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Schluter 2005 [36] Australien	Kohort Prospektiv 1993–2002	Bedöma asso- ciation mellan ultraljuds- markörer (justerade för interagerande förhållanden) och DS i en screenad population	Oselekte- rad 16 964 varav 73 DS	31,9 ± 4,7 v 15–22	1,0	0,4
Bromley 2002 [13] USA	Fall-kontroll Prospektiv 1990–2000	Att bedöma risken för DS hos foster med ultraljuds- markörer	Högrisk DS: 164 K: 656	36 v 16,4 (15–20)	DS: 71/164 K: 3/656 (>6 mm)	164/820
Bahado- Singh 2002 [6] USA	Kohort 1995–2000	Att bestämma sensitiviteten för tidigt ultraljud (v 14–16) att upptäcka DS och att jämföra diagnostisk tillförlitlighet med senare ultraljud (v 16–24)	Högrisk v 16–24; 4 000 varav 86 DS	34,5 ± 4,9 v 16–24	– (≥6 mm)	2,1

Isolerat tjockt nackskinn Downs syndrom			Kombinerat tjockt nackskinn Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
			32,9	99,2	39,1** (24,1–60,3)	Medelhögt Oselekterad population där dock många senare exkluderas pga hög risk. 20% hade gjort nackupplärningsmätning i första trimestern. Till skillnad mot många andra arbeten baseras resultat på en modell med multivariatanalys. Relevant för svenska förhållanden
3,7	100	EK	42,3	99,5	94,7 (30–297)	Medelhögt Högriskpopulation. Studien är gjord i omgångar över en 10-årsperiod. Relevant för svenska förhållanden
			25,4	99,0	25,4	Medelhögt Studie som jämför tidigt och sent ultraljud. Särskilt nackupplärningsmätning var bra i tidigt ultraljud. Vi vet inte här hur ofta det förekommer flera markörer samtidigt. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.5 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Rosen 2002 [35] Israel	Kohort Prospektiv 1995–1997	Bedöma tillförlitlig- heten för att upptäcka DS med trippel- test samt ultraljud hos kvinnor som genomgår amniocentes pga ålder (≥35 år)	Högrisk 1 006	≥35 v 16–18	9,9 (≥6 mm)	1,5
Winter 2000 [54] USA	Kohort Prospektiv	Att jämföra ultraljuds- markörer för prenatal upptäckt av DS	Högrisk 3 303	35,1 ± 5,1 (13–47,4) v 17,1 ± 1,8 (14–24)	1,1	1,6
Wax 2000 [49] USA	Kohort Prospektiv 1997–1999	Bedöma vilka ultraljuds- markörer som obe- roende är associerade med kromo- somalvikelse	Högrisk 789	35,9 v 14–24	0,1	0,8

Isolerat tjockt nackskinn Downs syndrom			Kombinerat tjockt nackskinn Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
			23	90,2	2,3	Medelhögt Högrisk baserad på ålder ≥ 35 år. Relevant för svenska förhål- landen, framför allt om man använder sig av trippeltest
			20,7	99,2	25,9	Lågt Relevant för svenska förhållanden bortsett från att studien baseras på amerikanska risk- scoringssystem
			–	–	–	Lågt Högriskgrupp. Ej iso- lerad markör. Relevant för svenska förhål- landen

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.5 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Smith- Bindman 2001 [41] USA	Metaanalys. Medline och sökning via litteratur- förteckning. 1980–1999 32 prospek- tiva. 24 fall- kontroll	Bedöma till- förlitligheten med ultraljud i andra tri- mestern för att upptäcka DS	Högrisk (88%, 49 studier) Friska: 130 365 DS: 1 930	34 Andra trimestern	1,5	1,5 (6% i fall- kontroll, 1% i pro- spektiva)

* Studier med ultraljudsmarkör kombinerad med annan markör/strukturella avvikelser respektive studier där det inte framgår om isolerad eller kombinerad markör.

** LR+ samt 95% KI uträknat för denna rapport och inte av författarna.

DS = Downs syndrom; EK = Ej kalkylerbart; K = Kontroller;

KI = Konfidensintervall; LR = Likelihood-kvot

Isolerat tjockt nackskinn Downs syndrom			Kombinerat tjockt nackskinn Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
4	99	17 (8–38)	26–36*	98–99*	18–26*	Medelhögt Stor metaanalys men högriskgrupp huvud- sakligen. En studie, som stod för en stor del av alla rapporterade friska, utgår från ett miss- bildningsregister där rapporteringstveksam- heter kan förekomma. Relevant för svenska förhållanden

Tabell 3.1.4.6 Ultraljudsmarkörer ("softmarkers") i andra trimestern.
Kort överarmsben.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Viora 2001 [56] Italien	Kohort Prospektiv 1996–1999	Att utvärdera prevalensen av ultraljuds- markörer både hos foster med DS och nor- mala foster utan malfor- mationer	Högrisk 2 102 varav 33 DS	– v 15–19	12,7	1,6
Wax 2000 [49] USA	Kohort Prospektiv 1997–1999	Bedöma vilka ultraljuds- markörer som obe- roende är associerade med kromo- somavvikelse	Högrisk 789	35,9 v 14–24	0,5	0,8
Bahado- Singh 2002 [6] USA	Kohort 1995–2000	Att bestämma sensitiviteten för tidigt ultraljud (v 14–16) att upptäcka DS och att jämföra diagnostisk tillförlitlighet med senare ultraljud (v 16–24)	Högrisk v 16–24; 4 000 varav 86 DS	34,5 ± 4,9 v 16–24	–	2,1

Isolerat kort lårben Downs syndrom			Kombinerat kort lårben Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
27,3	87,5	2,2** (0,9–4,1)				Lågt Högrisk. Matematisk modell enligt Benacerraf (*b). Relevant för svenska förhållanden
			14	99	14	Lågt Högriskgrupp. Ej iso- lerad markör. Relevant för svenska förhål- landen
			25,4	95	5,1	Medelhögt Studie som jämför tidigt och sent ultraljud. Vi vet inte här hur ofta det förekommer flera markörer samtidigt. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.6 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Bromley 2002 [13] USA	Fall-kontroll Prospektiv 1990–2000	Att bedöma risken för Down syndrom hos foster med ultraljuds- markörer	Högrisk DS: 164 K: 656	36 v 16,4 (15–20)	DS: 73/150 K: 12/579	164/729
Winter 2000 [54] USA	Kohort Prospektiv	Att jämföra ultraljuds- markörer för prenatal upptäckt av DS	Högrisk 3 303	35,1 ± 5,1 (13–47,4) v 17,1 ± 1,8 (14–24)	17,2*b 2,9*n	1,6
Schluter 2005 [36] Australien	Kohort Prospektiv 1993–2002	Bedöma association mellan ultraljuds- markörer (justerade för inter- agerande förhållanden) och DS i en screenad population	Oselekterad 16 964 varav 73 DS	31,9 ± 4,7 v 15–22	11,8	0,4

Isolerat kort lärben Downs syndrom			Kombinerat kort lärben Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
2	99,6	5,8 (0,98–34,3)	48,7	97,9	23,5 (13,1–42,1)	Medelhögt Högriskpopulation. Studien är gjord i omgångar över en 10-årsperiod. Relevant för svenska förhållanden
			36*b 15*n	82,8*b 97,2*n	2,1*b** (1,3–3,1) 5,4*n** (1,9–12,2)	Lågt Relevant för svenska förhållanden bortsett från att studien baseras på amerikanska risk- scoringssystem
			64	88	5,6** (4,4–6,7)	Medelhögt Oselekterad population där dock många senare exkluderas pga hög risk. 20% hade gjort nackupplärningsmät- ning i första trimestern. Till skillnad mot många andra arbeten baseras resultat på en modell med multivariatanalys. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.6 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Nyberg 2001 [33] USA	Fall-kontroll Fall 1990- 1999 Kontroll 1996-1999	Bedöma association mellan ultra- ljudsmarkö- rer och DS	Högrisk DS: 186 K: 8 728	DS: 32,4 (± 5,5). K: 36,3 (± 4,9) v 14-20		
Smith- Bindman 2001 [41] USA	Metaanalys. Medline och sökning via litteratur- förteckning 1980-1999 32 prospek- tektiva 24 fall- kontroll	Bedöma till- förlitligheten med ultraljud i andra tri- mestern för att upptäcka DS	Högrisk (88%, 49 studier) Friska: 130 365 DS: 1 930	34 Andra trimestern	5,8	1,5 (6% i fall- kontroll, 1% i pro- spektiva)

* Studier med ultraljudsmarkör kombinerad med annan markör/strukturella avvikelser respektive studier där det inte framgår om isolerad eller kombinerad markör.

** LR+ samt 95% KI uträknat för denna rapport och ej av författarna.

Matematisk modell enligt Benacarraf *b [10], Nyberg *n [31].

DS = Downs syndrom; K = Kontroller; KI = Konfidensintervall; LR = Likelihood-kvot

Isolerat kort lärben Downs syndrom			Kombinerat kort lärben Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- fietet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- fietet %	LR+ KI 95%	
1,9	99	5,1 (1,6–16,5)	19	99	15,3	Medelhögt Lite skillnad i under- sökningstillfälle i grupperna (1990–1999 vs 1996–1999) och äldre kvinnor i gruppen med DS. Relevant för svenska förhållanden
9	97	7,5 (4,7–12)	39–54*	94*	6,5–9*	Medelhögt Stor metaanalys men högriskgrupp huvud- sakligen. En studie, som stod för en stor del av alla rapporterade friska, utgår från ett miss- bildningsregister där rapporteringstveksam- heter kan förekomma. Relevant för svenska förhållanden

Tabell 3.1.4.7 Ultraljudsmarkörer ("softmarkers") i andra trimestern. Kort lårben.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Viora 2001 [56] Italien	Kohort Prospektiv 1996–99	Att utvärdera prevalensen av ultraljuds- markörer både hos foster med DS och nor- mala foster utan malfor- mationer	Högrisk 2 102 varav 33 DS	– v 15–19	10,6	1,6
Wax 2000 [49] USA	Kohort Prospektiv 1997–1999	Bedöma vilka ultraljuds- markörer som obe- roende är associerade med kromo- somavvikelse	Högrisk 789	35,9 v 14–24	0,4	0,8
Bahado- Singh 2002 [6] USA	Kohort 1995–2000	Att bestämma sensitiviteten för tidigt ultraljud (v 14–16) att upptäcka DS och att jämföra diagnostisk tillförlitlighet med senare ultraljud (v 16–24)	Högrisk v 16–24: 4 000 varav 86 DS	34,5 ± 4,9 v 16–24	–	2,1

Isolerat kort lärben Downs syndrom			Kombinerat kort lärben Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
30,3	89,7	2,9** (1,4–5,4)				Lågt Högrisk. Matematisk modell enligt Benacarra (*b). Relevant för svenska förhållanden
			14	99	14	Lågt Högriskgrupp. Ej isolerad markör. Relevant för svenska förhållanden
			26,8	92,2	3,4	Medelhögt Studie som jämför tidig och sent ultraljud. Vi vet inte här hur ofta det förekommer flera markörer samtidigt. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.7 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Bromley 2002 [13] USA	Fall-kontroll Prospektiv 1990–2000	Att bedöma risken för DS hos foster med ultra- ljusmarkör	Högrisk DS: 164 K: 656	36 v 16,4 (15–20)	DS: 88/164 K: 35/656	123/820
Winter 2000 [54] USA	Kohort Prospektiv	Att jämföra ultraljuss- markörer för prenatal upptäckt av DS	Högrisk 3 303	35,1 ± 5,1 (13–47,4) v 17,1 ± 1,8 (14–24)	30,6* ^b 6,8* ⁿ	1,6
Schluter 2005 [36] Australien	Kohort Prospektiv 1993–2002	Bedöma association mellan ultra- ljusmarkör- er (justera- de för inter- agerande förhållanden) och DS i en screenad population	Oselekerad 16 964 varav 73 DS	31,9 ± 4,7 v 15–22	15,2	0,4

Isolerat kort lärben Downs syndrom			Kombinerat kort lärben Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
4,3	96,3	1,2 (0,5–2,7)	53,7	94,7	10,1 (7,1–14,3)	Medelhögt Högriskpopulation. Studien är gjord i omgångar över en 10-årsperiod. Relevant för svenska förhållanden
			45*b	69,0*b	1,4*b** (1,0–2,0)	Lågt Relevant för svenska förhållanden bortsett från att studien baseras på amerikanska risk-scoringssystem
			19*n	93,3*n	2,8*n** (1,3–5,4)	
			63	85	4,2** (3,4–5,1)	Medelhögt Oselekerad population där dock många senare exkluderas pga hög risk. 20% hade gjort nackuppkklaringsmätning i första trimestern. Till skillnad mot många andra arbeten baseras resultat på en modell med multivariatanalys. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.7 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Nyberg 2001 [33] USA	Fall-kontroll Fall 1990– 1999 Kontroll 1996–1999	Bedöma association mellan ultra- ljudsmarkö- rer och DS	Högrisk DS: 186 K: 8 728	DS: 32,4 (± 5,5). K: 36,3 (± 4,9) v 14–20		
Sohl 1999 [43] USA	Prospektiv kohort 1995–1997	Att bedöma värdet av ultraljuds- markörer för att förutsäga signifikanta kromosom- avvikelser	Högrisk 2 743	34,6 ± 5,2 v 17,3 ± 2,5 (14–25)	–	2,0
Rosen 2002 [35] Israel	Kohort Prospektiv 1995–1997	Bedöma tillförlitlig- heten för att upptäcka DS med trippel- test samt ultraljud hos kvinnor som genomgår amniocentes pga ålder (≥35 år)	Högrisk 1 006	≥35 v 16–18	4,9	1,5

Isolerat kort lärben Downs syndrom			Kombinerat kort lärben Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
5,8	96	1,5 (0,8–2,8)	28	95	6	Medelhögt Lite skillnad i undersökningstillfälle i grupperna (1990–1999 vs 1996–1999) och äldre kvinnor i gruppen med DS. Relevant för svenska förhållanden
			16,4	98,4	10,2	Lågt Högriskgrupp. Relevant för svenska förhållanden
			0		EK	Medelhögt Högrisk baserad på ålder ≥ 35 år. Relevant för svenska förhållanden, framför allt om man använder sig av tripeltest

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.7 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Smith- Bindman 2001 [41] USA	Metaanalys. Medline och sökning via litteratur- förteckning. 1980–1999. 32 prospek- tativa, 24 fall- kontroll	Bedöma till- förlitligheten med ultraljud i andra tri- mestern för att upptäcka DS	Högrisk (88%, 49 studier) Friska: 130 365 DS: 1 930	34 Andra trimestern	8,5	1,5 (6% i fall- kontroll, 1% i pro- spektiva)

* Studier med ultraljudsmarkör kombinerad med annan markör/strukturella avvikelser respektive studier där det inte framgår om isolerad eller kombinerad markör.

** LR+ samt 95% KI uträknat för denna rapport och inte av författarna.

Matematisk modell enligt Benacarraf *b [10], Nyberg *n [31].

DS = Downs syndrom; EK = Ej kalkylerbart; K = Kontroller;

KI = Konfidensintervall; LR = Likelihood-kvot

Isolerat kort lårben Downs syndrom			Kombinerat kort lårben Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
16	96	2,7 (1,2–6,0)	31–51*	91–94*	3,4–8,5*	Medelhögt Stor metaanalys men högriskgrupp huvud- sakligen. En studie, som stod för en stor del av alla rapporterade friska, utgår från ett missbild- ningsregister där rap- porteringstveksamheter kan förekomma. Relevant för svenska förhållanden

Tabell 3.1.4.8 Ultraljudsmarkörer/”softmarkers” i andra trimestern.
Hyperekogen tarm.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Viora 2001 [56] Italien	Kohort Prospektiv 1996–99	Att utvärdera prevalensen av ultraljuds- markörer både hos foster med DS och nor- mala foster utan malfor- mationer	Högrisk 2 102 varav 33 DS	– v 15–19	1,7	1,6
Wax 2000 [49] USA	Kohort Prospektiv 1997–1999	Bedöma vilka ultraljuds- markörer som obe- roende är associerade med kromo- somavvikelse	Högrisk 789	35,9 v 14–24	0,8	0,8
Bahado- Singh 2002 [6] USA	Kohort 1995–2000	Att bestämma sensitiviteten för tidigt ultraljud (v 14–16), att upptäcka DS och att jämföra diagnostisk tillförlitlighet med senare ultraljud (v 16–24)	Högrisk v 16–24: 4 000 varav 86 DS	34,5 ± 4,9 v 16–24	–	2,1

Isolerat hyperekogen tarm Downs syndrom			Kombinerat hyperekogen tarm Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
3,0	98,3	1,8** (0,1–17,4)				Lågt Högriskgrupp. Relevant för svenska förhållanden
			14	99	14	Lågt Högriskgrupp. Ej isole- rad markör. Relevant för svenska förhållanden
			22,5	97,6	9,4	Högt Studie som jämför tidigt och sent ultraljud. Vi vet inte här hur ofta det förekommer flera markörer samtidigt. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.8 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Bromley 2002 [13] USA	Fall-kontroll Prospektiv 1990–2000	Att bedöma risken för DS hos foster med ultra- ljudsmarkör	Högrisk DS: 164 K: 656	36 v 16,4 (15–20)	DS: 18/138 K: 5/552	23/690
Winter USA [54] 2000	Kohort Prospektiv	Att jämföra ultraljuds- markörer för prenatal upptäckt av DS	Högrisk 3 303	35,1 ± 5,1 (13–47,4) v 17,1 ± 1,8 (14–24)	1,5	1,6
Schluter 2005 [36] Australien	Kohort Prospektiv 1993–2002	Bedöma association mellan ultraljuds- markörer (justerade för intera- gerande förhållanden) och DS i en screenad population	Oselektad 16 964 varav 73 DS	31,9 ± 4,7 v 15–22	1,6	0,4

Isolerat hyperekogen tarm Downs syndrom			Kombinerat hyperekogen tarm Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
0	99,3	EK	13	99,1	14,4 (5,4–38,1)	Medelhögt Högriskpopulation. Studien är gjord i omgångar över en 10-årsperiod. Relevant för svenska förhållanden
			13	98,6	9,6** (2,8–24,9)	Lågt Relevant för svenska förhållanden bortsett från att studien baseras på amerikanska risk- scoringssystem
			18	98,5	11,9** (6,1–21,3)	Medelhögt Oselekterad population där dock många senare exkluderas pga hög risk. 20% hade gjort nackupp- klaringsmätning i första trimestern. Till skillnad mot många andra arbe- ten baseras resultat på en modell med multiva- riatanalys. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.8 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Nyberg 2001 [33] USA	Fall-kontroll Fall 1990– 1999 Kontroll 1996–1999	Bedöma association mellan ultra- ljudsmarkö- rer och DS	Högrisk DS: 186 K: 8 728	DS: 32,4 (± 5,5) K: 36,3 (± 4,9) v 14–20		
Sohl 1999 [43] USA	Kohort Prospektiv 1995–1997	Att bedöma värdet av ultraljuds- markörer för att förutsäga signifikanta kromosom- avvikelser	Högrisk 2 743	34,6 ± 5,2 v 17,3 ± 2,5 (14–25)	–	2,0
DeVore 2000 [21] USA	Fall-kontroll 1990–1999	1. Identifiera ultraljuds- markörer som predik- terar DS. 2. Identifiera markörer som kan användas av läkare med olika kompe- tens. 3. Ge data som möjlig- gör klinikern att beräkna kvinnans indi- viduella risk för DS	Högrisk K: 2 000 DS: 80	– v 18 ± 1 v 5 d (15–25)	87/2 080	80/2 080

Isolerat hyperekogen tarm Downs syndrom			Kombinerat hyperekogen tarm Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
3,2	99	6,7 (2,7–16,8)	13,5	99	33,8	Medelhögt Lite skillnad i undersök- ningstillfälle i grupperna (1990–1999 vs 1996– 1999) och äldre kvinnor i gruppen med DS. Ej matchat. Relevant för svenska förhållanden
			16,4	97,6	6,8	Lågt Högriskgrupp. Relevant för svenska förhållanden
			21,3	96,5	7,4 (4,1–13,4)	Medelhögt Regressionsanalys används vilket tar hänsyn till varje markörs sepa- rata effekt. Detta för- svårar dock möjlighet till jämförelse med studier med andra analysätt. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.8 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Rosen 2002 [35] Israel	Kohort Prospektiv 1995–1997	Bedöma tillförlitligheten för att upptäcka DS med trippeltest samt ultraljud hos kvinnor som genomgår amniocentes pga ålder (≥35 år)	Högrisk 1 006	≥35 v 16–18	3,8	
Smith- Bindman 2001 [41] USA	Metaanalys. Medline och sökning via litteraturför- teckning. 1980–1999 32 prospek- tiva, 24 fall- kontroll	Bedöma tillförlitligheten med ultraljud i andra trimestern för att upptäcka DS	Högrisk (88%, 49 studier) Friska: 130 365 DS: 1 930	34 Andra trimestern	1,2	1,5 (6% i fall- kontroll, 1% i pro- spektiva)

* Studier med ultraljudsmarkör kombinerad med annan markör/strukturella avvikelser respektive studier där det inte framgår om isolerad eller kombinerad markör.

** LR+ samt 95% KI uträknat för denna rapport och inte av författarna.

DS = Downs syndrom; EK = Ej kalkylerbart; K = Kontroller;

KI = Konfidensintervall; LR = Likelihood-kvot

Isolerat hyperekogen tarm Downs syndrom			Kombinerat hyperekogen tarm Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
			0		EK	Medelhögt Högrisk baserad på ålder ≥35 år. Relevant för svenska förhållanden, framför allt om man använder sig av trip- peltest
4	99	6,1 (3,0–12,6)	14–16*	98–100*	7–EK*	Medelhögt Stor metaanalys men högriskgrupp huvud- sakligen. En studie, som stod för en stor del av alla rapporterade friska, utgår från ett missbild- ningsregister där rap- porteringstveksamheter kan förekomma. Relevant för svenska förhållanden

Tabell 3.1.4.9 Ultraljudsmarkörer/”softmarkers” i andra trimestern. Vidgat njurbäcken.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Viora 2001 [56] Italien	Kohort Prospektiv 1996–1999	Att utvärdera prevalensen av ultraljuds- markörer både hos foster med DS och nor- mala foster utan malfor- mationer	Högrisk 2 102 varav 33 DS	– v 15–19	1,3	1,6
Wax 2000 [49] USA	Kohort Prospektiv 1997–1999	Bedöma vilka ultraljuds- markörer som obe- roende är associerade med kromo- somavvikelse	Högrisk 789	35,9 v 14–24	2,0	0,8
Bromley 2002 [13] USA	Fall–kontroll Prospektiv 1990–2000	Att bedöma risken för DS hos foster med ultra- ljudsmarkör	Högrisk DS: 164 K: 656	36 v 16,4 (15–20)	35/164 16/656	51/820
Winter 2000 [54] USA	Kohort Prospektiv	Att jämföra ultraljuds- markörer för prenatal detektion av DS	Högrisk 3 303	35,1 ± 5,1 (13–47,4) v 17,1 ± 1,8 (14–24)	1,5	1,6

Isolerat vidgat njurbäcken Downs syndrom			Kombinerat vidgat njurbäcken Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
3,0	98,7	2,4** (0,1–25,8)				Lågt Högriskgrupp. Relevant för svenska förhål- landen
			14	98	7	Lågt Högriskgrupp. Ej iso- lerad markör. Relevant för svenska förhål- landen
3,1	98	1,5 (0,6–4,3)	21,3	97,6	8,8 (5,0–15,4)	Medelhögt Högriskpopulation. Studien är gjord i omgångar över en 10-årsperiod. Relevant för svenska förhål- landen
			6	98,6	3,9** (0,4–16,0)	Lågt Relevant för svenska förhållanden bortsett från att studien baseras på amerikanska risk- scoringssystem

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.9 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Schluter 2005 [36] Australien	Kohort Prospektiv 1993–2002	Bedöma association mellan ultra- ljudsmarkö- rer (justera- de för intera- gerande förhållanden) och DS i en screenad population	Oselektad 16 964 varav 73 DS	31,9 ± 4,7 v 15–22	2,2	0,4
Nyberg 2001 [33] USA	Fall–kontroll Fall 1990– 1999 Kontroll 1996–1999	Bedöma association mellan ultra- ljudsmarkö- rer och DS	Högrisk DS: 186 K: 8 728	DS: 32,4 (±5,5) K: 36,3 (±4,9) v 14–20		
Sohl 1999 [43] USA	Prospektiv kohort 1995–1997	Att bedöma värdet av ultraljuds- markörer för att förutsäga signifikanta kromosom- avvikelser	Högrisk 2 743	34,6 ± 5,2 v 17,3 ± 2,5 (14–25)	–	2,0

Isolerat vidgat njurbäcken Downs syndrom			Kombinerat vidgat njurbäcken Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
			20,6	97,9	11,1** (6,4–17,9)	Medelhögt Oselekterad population där dock många senare exkluderas pga hög risk. 20% hade gjort nackupplärningsmätning i första trimestern. Till skillnad mot många andra arbeten baseras resultat på en modell med multivariatanalys. Relevant för svenska förhållanden
3,2	98	1,5 (0,6–3,6)	13,5	97	5,2	Medelhögt Lite skillnad i undersökningstillfälle i grupperna (1990–1999 vs 1996–1999) och äldre kvinnor i gruppen med DS. Relevant för svenska förhållanden
			1,9	98,4	1,2	Lågt Högriskgrupp. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.9 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
DeVore 2000 [21] USA	Fall-kontroll 1990–1999	1. Identifiera ultraljuds- markörer som predik- terar DS. 2. Identifiera markörer som kan användas av läkare med olika kompe- tens. 3. Ge data som möjlig- gör klinikern att beräkna kvinnans individuella risk för DS	Högrisk K: 2 000 DS: 80	– v 18 ± 1 v 5 d (15–25)	42/2 080	80/2 080
Coco 2005 [16] Italien	Kohort Prospektiv 1998–2002	Att bestämma om vidgade njuret är isolerat är riskfaktor för DS	Lågrisk 12 672	27,2 (15–42) v 16–23	2,9	0,09

Isolerat vidgat njurbäcken Downs syndrom			Kombinerat vidgat njurbäcken Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- ficitet %	LR+ KI 95%	
			11,3	98	7,6 (3,5–16,4)	Medelhögt Regressionsanalys används vilket tar hänsyn till varje markörs separata effekt. Detta försvårar dock möjlighet till jämförelse med studier med andra analysätt. Relevant för svenska förhållanden
9,1	97,6	3,8 (0,6–24,6)	9,1	99,5	19,2 (2,9–126)	Högt Bra studie designad för en lågriskpopulation men är snarast oselektad då >35 inkluderas. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.4.9 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tids- period	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %
			Typ Antal	Moderns ålder Gravidi- tetsvecka (medel ± SD eller range)		
Rosen 2002 [35] Israel	Kohort Prospektiv 1995–1997	Bedöma tillförlitligheten för att upptäcka DS med trippeltest samt ultraljud hos kvinnor som genomgår amniocentes pga ålder (≥35 år)	Högrisk 1 006	≥35 v 16–18	4,9	1,5
Smith- Bindman 2001 [41] USA	Metaanalys. Medline och sökning via litteraturförteckning. 1980–1999 32 prospektiva, 24 fallkontroll	Bedöma tillförlitligheten med ultraljud i andra trimestern för att upptäcka DS	Högrisk (88%, 49 studier) Friska: 130 365 DS: 1 930	34 Andra trimestern	1,5	1,5 (6% i fallkontroll, 1% i prospektiva)

* Studier med ultraljudsmarkör kombinerad med annan markör/strukturella avvikelser respektive studier där det inte framgår om isolerad eller kombinerad markör.

** LR+ samt 95% KI uträknat för denna rapport och inte av författarna.

DS = Downs syndrom; EK = Ej kalkylerbart; K = Kontroller

Isolerat vidgat njurbäcken Downs syndrom			Kombinerat vidgat njurbäcken Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
Sensi- tivet %	Speci- fietet %	LR+ KI 95%	Sensi- tivet %	Speci- fietet %	LR+ KI 95%	
			0		EK	Medelhögt. Högrisk baserad på ålder ≥ 35 år. Relevant för svenska förhål- landen, framför allt om man använder sig av trippeltest
2	99	1,9 (0,7–5,1)	16–19*	99*	16–19*	Medelhögt Stor metaanalys men högriskgrupp huvud- sakligen. En studie, som stod för en stor del av alla rapporterade friska, utgår från ett miss- bildningsregister där rapporteringstveksam- heter kan förekomma. Relevant för svenska förhållanden

Referenser

1. SBU. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1998. SBU-rapport nr 139.
2. Altman DG. Practical statistics for medical research; Chapman & Hall/CRC; 1994.
3. Anderson N, Jyoti R. Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid-trimester sonogram in women younger than 35 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21: 354-8.
4. Aviram R, Pomeranz A, Sharony R, Beyth Y, Rathaus V, Tepper R. The increase of renal pelvis dilatation in the fetus and its significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:60-2.
5. Bahado-Singh RO, Choi SJ, Oz U, Mendilcioglu I, Rowther M, Persutte W. Early second-trimester individualized estimation of trisomy 18 risk by ultrasound. *Obstet Gynecol* 2003;101:463-8.
6. Bahado-Singh RO, Mendilcioglu I, Rowther M, Choi SJ, Oz U, Yousefi NF, et al. Early genetic sonogram for Down syndrome detection. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1235-8.
7. Bahado-Singh RO, Oz UA, Kovanci E, Deren O, Feather M, Hsu CD, et al. Gestational age standardized nuchal thickness values for estimating mid-trimester Down's syndrome risk. *J Matern Fetal Med* 1999; 8:37-43.
8. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:1078-9.
9. Benacerraf BR, Cnann A, Gelman R, Laboda LA, Frigoletto FD, Jr. Can sonographers reliably identify anatomic features associated with Down syndrome in fetuses? *Radiology* 1989;173:377-80.
10. Benacerraf BR, Neuberger D, Frigoletto FD, Jr. Humeral shortening in second-trimester fetuses with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1991;77:223-7.
11. Berlin BM, Norton ME, Sugarman EA, Tsipis JE, Allitto BA. Cystic fibrosis and chromosome abnormalities associated with echogenic fetal bowel. *Obstet Gynecol* 1999;94:135-8.
12. Bromley B, Benacerraf BR. The Genetic Sonogram Scoring Index. *Semin Perinatol* 2003;27:124-9.
13. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087-96; quiz 97-8.
14. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Richardson M, Benacerraf BR. Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. *J Ultrasound Med* 1998;17:127-31.
15. Brown T, Kliewer MA, Hertzberg BS, Ruiz C, Stamper TH, Rosnes J, et al. A role for maternal serum screening in detecting chromosomal abnormalities in fetuses with isolated choroid plexus cysts: a prospective multicentre study. *Prenat Diagn* 1999;19: 405-10.

16. Coco C, Jeanty P. Isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:732-8.
17. Degani S, Leibovitz Z, Shapiro I, Gonen R, Ohel G. Cardiac function in fetuses with intracardiac echogenic foci. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:131-4.
18. Demasio K, Canterino J, Ananth C, Fernandez C, Smulian J, Vintzileos A. Isolated choroid plexus cyst in low-risk women less than 35 years old. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1246-9.
19. DeVore GR. The genetic sonogram: its use in the detection of chromosomal abnormalities in fetuses of women of advanced maternal age. *Prenat Diagn* 2001;21:40-5.
20. DeVore GR. Second trimester ultrasonography may identify 77 to 97% of fetuses with trisomy 18. *J Ultrasound Med* 2000;19:565-76.
21. DeVore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:133-41.
22. Ghidini A, Strobelt N, Locatelli A, Mariani E, Piccoli MG, Vergani P. Isolated fetal choroid plexus cysts: role of ultrasonography in establishment of the risk of trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:972-7.
23. Grandjean H, Larroque D, Levi S. Detection of chromosomal abnormalities, an outcome of ultrasound screening. The Eurofetus Team. *Ann N Y Acad Sci* 1998;847:136-40.
24. Gray DL, Winborn RC, Suessen TL, Crane JP. Is genetic amniocentesis warranted when isolated choroid plexus cysts are found? *Prenat Diagn* 1996;16:983-90.
25. Huggon IC, Cook AC, Simpson JM, Smeeton NC, Sharland GK. Isolated echogenic foci in the fetal heart as marker of chromosomal abnormality. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:11-6.
26. Lamont RF, Havutcu E, Salgia S, Adinkra P, Nicholl R. The association between isolated fetal echogenic cardiac foci on second-trimester ultrasound scan and trisomy 21 in low-risk unselected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:346-51.
27. Locatelli A, Piccoli MG, Vergani P, Mariani E, Ghidini A, Mariani S, et al. Critical appraisal of the use of nuchal fold thickness measurements for the prediction of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:192-7.
28. Morcos CL, Platt LD, Carlson DE, Gregory KD, Greene NH, Korst LM. The isolated choroid plexus cyst. *Obstet Gynecol* 1998;92:232-6.
29. Nicolaidis KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313-21.
30. Nyberg DA, McGahan J, Pretorius D, Pilu G. *Diagnostic imaging of fetal anomalies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
31. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Williams MA. Humerus and femur length shortening in the detection of Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:534-8.
32. Nyberg DA, Souter VL. Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal

- Down syndrome. *Semin Perinatol* 2003; 27:130-44.
33. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20: 1053-63.
34. Pilu G, Nicholaides KH. Diagnosis of fetal abnormalities. The 18–23 week scan. Diploma in fetal medicine series: Parthenon Publishing; 1999.
35. Rosen DJ, Kedar I, Amiel A, Ben-Tovim T, Petel Y, Kaneti H, et al. A negative second trimester triple test and absence of specific ultrasonographic markers may decrease the need for genetic amniocentesis in advanced maternal age by 60%. *Prenat Diagn* 2002;22:59-63.
36. Schluter PJ, Pritchard G. Mid trimester sonographic findings for the prediction of Down syndrome in a sonographically screened population. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:10-6.
37. Shields LE, Carpenter LA, Smith KM, Nghiem HV. Ultrasonographic diagnosis of trisomy 18: is it practical in the early second trimester? *J Ultrasound Med* 1998; 17:327-31.
38. Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2002; 22:296-307.
39. Shipp TD, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The frequency of the detection of fetal echogenic intracardiac foci with respect to maternal race. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:460-2.
40. Simon-Bouy B, Muller F. Hyperechogenic fetal bowel and Down syndrome. Results of a French collaborative study based on 680 prospective cases. *Prenat Diagn* 2002;22:189-92.
41. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1044-55.
42. Snijders RJ, Platt LD, Greene N, Carlson D, Krakow D, Gregory K, et al. Femur length and trisomy 21: impact of gestational age on screening efficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:142-5.
43. Sohl BD, Scioscia AL, Budorick NE, Moore TR. Utility of minor ultrasonographic markers in the prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:898-903.
44. Sotiriadis A, Makrydimas G, Ioannidis JP. Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2003;101:1009-16.
45. Souter VL, Nyberg DA, El-Bastawissi A, Zebelman A, Luthhardt F, Luthy DA. Correlation of ultrasound findings and biochemical markers in the second trimester of pregnancy in fetuses with trisomy 21. *Prenat Diagn* 2002;22:175-82.
46. Strocker AM, Snijders RJ, Carlson DE, Greene N, Gregory KD, Walla CA, et al.

- Fetal echogenic bowel: parameters to be considered in differential diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:519-23.
47. Wax JR, Cartin A, Pinette MG, Blackstone J. Are intracardiac echogenic foci markers of congenital heart disease in the fetus with chromosomal abnormalities? *J Ultrasound Med* 2004;23:895-8.
48. Wax JR, Cartin A, Pinette MG, Blackstone J. Does the frequency of soft sonographic aneuploidy markers vary by fetal sex? *J Ultrasound Med* 2005;24:1059-63.
49. Wax JR, Guilbert J, Mather J, Chen C, Royer D, Steinfeld JD, et al. Efficacy of community-based second trimester genetic ultrasonography in detecting the chromosomally abnormal fetus. *J Ultrasound Med* 2000;19:689-94.
50. Wax JR, Mather J, Steinfeld JD, Ingardia CJ. Fetal intracardiac echogenic foci: current understanding and clinical significance. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:303-11.
51. Vergani P, Locatelli A, Ghidini A, Mariani E, Strobelt N, Biffi A, et al. Caveats for the use of humerus length in the prediction of fetal Down syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:190-5.
52. Vergani P, Locatelli A, Piccoli MG, Mariani E, Strobelt N, Pezzullo JC, et al. Critical reappraisal of the utility of sonographic fetal femur length in the prediction of trisomy 21. *Prenat Diagn* 2000;20:210-4.
53. Vettraiño IM, Hoprasart NJ, Bronsteen RA, Comstock CH. Clinical implications of the prenatal sonographic finding of fetal myocardial echogenic foci. *J Ultrasound Med* 2005;24:195-9.
54. Winter TC, Uhrich SB, Souter VL, Nyberg DA. The "genetic sonogram": comparison of the index scoring system with the age-adjusted US risk assessment. *Radiology* 2000;215:775-82.
55. Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, Yeo L, Scorza WE, Knuppel RA. Down syndrome risk estimation after normal genetic sonography. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1226-9.
56. Viora E, Errante G, Bastonero S, Sciarrone A, Campogrande M. Minor sonographic signs of trisomy 21 at 15–20 weeks' gestation in fetuses born without malformations: a prospective study. *Prenat Diagn* 2001;21:1163-6.
57. Wolman I, Jaffa A, Geva E, Diamant S, Strauss S, Lessing JB, et al. Intracardiac echogenic focus: no apparent association with structural cardiac abnormality. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:216-8.
58. Yeo L, Vintzileos AM. The use of genetic sonography to reduce the need for amniocentesis in women at high-risk for Down syndrome. *Semin Perinatol* 2003; 27:152-9.
59. Yoder PR, Sabbagha RE, Gross SJ, Zelop CM. The second-trimester fetus with isolated choroid plexus cysts: a meta-analysis of risk of trisomies 18 and 21. *Obstet Gynecol* 1999;93:869-72.

3.1.5 Serumscreening för Downs syndrom i andra trimestern

Slutsatser

- Dubbeltest alfa-fetoprotein + humant korigonadotropin (AFP + hCG), trippeltest (AFP + hCG + okonjugerat östriol) samt kvadrupeltest (AFP + hCG + okonjugerat östriol + inhibin A) är de kombinationer av serummarkörer som används mest vid screening för Downs syndrom i andra trimestern.
- Sensitiviteten för screeningstest stiger från 62 procent för dubbeltest till 70 procent för trippeltest och till 79 procent för kvadrupeltest med falskt positiva på respektive 5,6 procent, 6,2 procent samt 7,7 procent i prospektiva studier (Evidensstyrka 1).
- Acceptans av screeningstest är i genomsnitt 80 procent av den gravida populationen medan 77 procent av testpositiva valde att genomgå ett fostervattenprov som diagnostiskt test.
- Kvadrupeltest sammanvägt med den gravida kvinnans ålder är för närvarande den mest effektiva screeningsstrategin för Downs syndrom i andra trimestern och är mer effektivt än den nuvarande praxis i Sverige som enbart använder moderns ålder (Evidensstyrka 1).

Bakgrund

Det har länge varit känt att sannolikheten att få ett barn med Downs syndrom ökar med stigande ålder hos modern [41,46]. Alltsedan fostervattenprov för fetal kromosomanalys introducerades som ett diagnostiskt prov i Sverige i början av 1970-talet har en specificerad ålder hos modern (t ex 35 år eller äldre) använts för att identifiera gravida kvinnor med en ökad risk. Dessa kvinnor tillfrågades om de önskade provet för att fastställa eller utesluta diagnosen. Denna prenatala screeningsmetod för Downs syndrom är den som ännu idag tillämpas i Sverige. Den relativt låga sensitiviteten av moderns ålder som riskindikator för foster med

Downs syndrom samt missfallsrisken vid fostervattenprovet har varit ett incitament för att utveckla nya urvalsmetoder.

En association mellan ett relativt lågt värde av alfa-fetoprotein (AFP) i maternellt serum och graviditet där fostret visade sig ha en kromosomavvikelse (inklusive Downs syndrom) rapporterades 1984 [35]. En association mellan relativt ökade värden av humant koriongonadotropin (hCG) i maternellt serum i graviditeter där fostret hade Downs syndrom beskrevs 1987 [7] och associationen mellan låga värden av okonjugerat östriol i maternellt serum och foster med Downs syndrom publicerades 1988 [9,53]. Man föreslog därför att ett alternativt och mer effektivt sätt än tidigare att identifiera gruppen av gravida kvinnor med en ökad sannolikhet för barn med Downs syndrom var att sammanväga resultat från en analys av serummarkörer i andra graviditetstrimestern (mer specifikt i graviditetsvecka 15–22) med den gravida kvinnans ålder [54]. En association mellan relativt ökat inhibin A-värde i maternellt serum och foster med Downs syndrom noterades 1996 [55].

Maternell serumscreening för Downs syndrom erbjuds sedan flera år i många länder. Sannolikheten för Downs syndrom associerad till den gravida kvinnans ålder sammanvägt med den erhållen utifrån två (dubbeltest), tre (trippeltest) eller fyra (kvadrupeltest, kvadrupel-”Quadtest”) serummarkörer hos kvinnan används kliniskt i andra trimestern för att ange en individualiserad riskvärdering.

Frågeställningar

- Vilka serummarkörer har använts vid screening för Downs syndrom i prospektiva studier i andra trimestern?
- Vilka är testegenskaper (”test performance”) i prospektiva studier?
 - Hur stor andel av foster med Downs syndrom kan upptäckas med kombination av olika serummarkörer i andra trimestern (sensitivitet)?

- Hur stor andel av de kvinnor som genomgår serumscreeningstest i andra trimestern kommer att få besked att sannolikheten att fostret har Downs syndrom är ökad (testpositiva) med de olika kombinationerna av serummarkörer?
- Hur stor andel av gravida kvinnor väljer att genomgå serumscreeningstest när det erbjuds och hur stor andel av testpositiva väljer att genomgå ett fostervattenprov (diagnostiskt test)?
- Vilken kombination av serummarkörer är den mest effektiva i andra trimestern?

Metod

Metodik för sökning och bedömning av litteraturen framgår av Kapitel 2. Vidare har referenslistor i översiktsartiklar som berör ämnet granskat för att identifiera eventuellt ytterligare studier.

Resultat

Screening med multipla serummarkörer i andra trimester

Metaanalys av alla publicerade studier är det bästa sättet att skatta värdet av varje markör samt skillnaden mellan markörens fördelning vid graviditet där fostret har Downs syndrom och de utan Downs syndrom. Det finns en internationell konsensus om dessa värden baserad på metaanalyserna. Tabell 3.1.5.1 visar den genomsnittliga, relativa avvikelserna bland graviditeterna med Downs syndrom från medianen vid graviditet utan Downs syndrom för de fyra mest använda serummarkörerna i andra trimestern, baserade på metaanalyser av totalt 110 studier [16,18,19,56]. Koncentration av de olika serummarkörerna varierar med graviditetslängd samt mätmetoder och anges därför i de olika studierna som multipl av medianen (MoM) för graviditeter utan Downs syndrom i samma population och graviditetslängd för att underlätta jämförelser mellan olika centra.

I studierna som ingår i metaanalyserna har man valt antingen total (intakt) humant koriongonadotropin (hCG) (28 studier) eller fritt beta-hCG (12 studier) som första markör då dessa har den bästa diskriminerande förmågan [16,18,19,56]. Av dessa två tycks fritt β -hCG vara något bättre i andra trimestern [16]. Den andra markören är alfa-fetoprotein (AFP) (38 studier) som också används i andra trimestern för maternell serumscreening av foster med öppna neuralrördefekter. Den tredje markören utgörs av okonjugerat östriol (oE_3) (21 studier).

I 14 studier har olika former av inhibin i maternellt serum visat sig vara i genomsnitt förhöjda vid graviditet med Downs syndrom under andra trimestern [16]. Inhibin A diskriminerar bäst och genomsnittvärdet av medianen vid graviditeter med Downs syndrom anges i Tabell 3.1.5.1 (11 studier) [56]. Tillägg av inhibin A till de tre andra serummarkörerna beräknas i modellstudier öka sensitiviteten med cirka 7 procent vid en frekvens av falskt positiv test på 5 procent [56].

Tabell 3.1.5.1 *Värde (MoM) i andra trimestern av de mest använda biokemiska serummarkörerna vid graviditeter med Downs syndrom, data från 110 studier [16,18,19,56].*

Markör	Antal graviditeter med Downs syndrom	Värde (MoM)	95% konfidensintervall
hCG	907	2,06	1,9–2,17
Fritt beta-hCG	562	2,20	2,07–2,33
AFP	1 328	0,75	0,72–0,78
oE_3	733	0,72	0,68–0,75
Inhibin A	584	1,91	1,76–2,08

AFP = Alfa-fetoprotein; hCG = Humant koriongonadotropin; MoM = Multipel av normal median; oE_3 = Okonjugerat östriol

Faktorer som påverkar serummarkörer

Eftersom serummarkörerna som används varierar med graviditetens längd får en bättre datering av graviditet med ultraljud som konsekvens en minskning av antalet falskt positiva [58]. Andra faktorer som påverkar nivåer på serummarkörer är moderns vikt samt om hon har insulinberoende diabetes mellitus; formler för korrigering finns tillgängliga [26,58].

Erfarenheter av biokemisk serumscreening för Downs syndrom i andra trimestern

Vi har funnit 40 prospektiva studier 1992–2006 varav 33 med minst medelhögt bevisvärde, se Tabell 3.1.5.4a–d. Fem studier är uppdaterade i ett senare arbete som framgår i Tabell 3.1.5.2b–c [5,13,22,23,47]. En studie inkluderar serumanalys av hCG + okonjugerat östriol (Tabell 3.1.5.4a), 13 studier serumanalys av hCG + AFP (Tabell 3.1.5.4b), 13 studier hCG + AFP + okonjugerat östriol (Tabell 3.1.5.4c) och 5 studier hCG + AFP + okonjugerat östriol + inhibin (Tabell 3.1.5.4d).

Sensitiviteten i prospektiva interventionstudier tenderar att bli överskattad pga den ökade frekvensen av missfall vid graviditet där fostret har Downs syndrom. Man har funnit att cirka 23 procent av foster med Downs syndrom skulle dö under fosterlivet mellan graviditetsvecka 15 och 40 om ett avbrytande av graviditeten inte hade utförts efter fosterdiagnostik [17,40]. Således väljer oftast paret att göra ett avbrytande när Downs syndrom upptäcks till följd av screeningstest, medan cirka 23 procent av de fall som missas av screeningstest spontant aborteras och förblir oidentifierade eftersom kromosomanalys sällan görs på spontant aborterade foster. Denna ”viabilitet-bias” kan korrigeras [14,37]. Tabell 3.1.5.2 sammanfattar sensitiviteten med korrektion samt FPR (false positive rate) för de prospektiva studierna i Tabell 3.1.5.4a–c.

Tabell 3.1.5.2 Sammanfattande testegenskaper för de prospektiva studierna med olika serummarkörkombinationer (Tabell 3.1.5.4a–c). Endast en studie använde serumanalys av hCG + okonjugerat östrial [25].

	Observerad sensitivitet, %	Korrigerad sensitivitet, %	Observerad FPR, %	Total Downs syndrom	Total Normala
Alla prospektiva studier	73	67	6,3	3 477	2 443 197
Exklusiv Herrou 1992	73	67	6,3	3 467	2 433 207
Dubbeltest	69	62	5,6	969	687 516
med totalt hCG	68	62	5,7	678	474 097
med fritt β -hCG	69	63	5,2	291	213 419
Trippeltest*	75	70	6,2	2 169	1 586 873
Kvadrupeltest**	84	79	7,7	329	158 818

* För få studier för att separera totalt och fritt β -hCG.

+ Oklart i Wald 2003 vilken typ av hCG användes.

FPR = falskt positiva (false positive rate)

Acceptans för screeningstest var i genomsnitt 80 procent och 77 procent av screeningstest positiva valde ett invasivt fostervattenprov för att fastställa fostrets kromosomuppsättning, Tabell 3.1.5.4a–c.

Diskussion

En klar fördel med att använda olika serummarkörer som metod för att identifiera en grupp gravida med ökad sannolikhet för foster med Downs syndrom, jämfört med att erbjuda samtliga gravida med ökad reproduktiv ålder (t ex 35 år eller äldre) ett fostervattenprov, är att antalet fostervattenprov och associerat missfall per upptäckt fall av Downs syndrom blir lägre. I genomsnitt upptäcktes 67 procent av fostren med

Downs syndrom vid screening med multipla serummarkörer i andra trimester. Det krävdes 48 uppföljande fostervattenprov för att upptäcka ett fall med Downs syndrom (positivt prediktivt värde av screeningstestet blir 2,08 procent). Som jämförelse kan nämnas att när enbart moderns ålder (35 år eller äldre) används för erbjudande om ett fostervattenprov, upptäcks ett fall av Downs syndrom för 130–140 fostervattenprov (positivt prediktivt värde av screeningstestet, dvs moderns ålder, blir 0,71–0,77 procent). Antalet falskt negativa provsvar var 1 per 2 000 i statistiska modellstudier [16] .

Statistiska modellstudier som baseras på data från väldefinierade populationer används ofta för jämförelse och val av screeningspolicy [15]. Som framgår av Tabell 3.1.5.2 och 3.1.5.3 finns det en bra överensstämmelse mellan statistiska modellbaserade testegenskaper och dem erhållna från prospektiva studier.

Tabell 3.1.5.3 Modellbaserade testegenskaper vid maternell serumscreening för Downs syndrom i andra trimestern, data från Cuckle och medarbetare [15].

	Dubbeltest (AFP, fritt β-hCG)	Trippeltest (AFP, fritt β-hCG, αE_3)	Kvadrupeltest (trippeltest + inhibin A)
Falskt positiva (%)	Sensitivitet (%)		
1	38	42	50
3	53	58	64
5	61	65	71

AFP = Alfa-fetoprotein; hCG = Humant koriongonadotropin; αE_3 = Okonjugerad östriol

Serumscreening vid assisterad befruktning

Flera publikationer på senare år har påvisat att serummarkörer i andra trimestern uppvisar ett annat mönster med framför allt högre hCG-nivåer ledande till större antal falskt positiva test efter assisterad befrukt-

ning med hormonstimulerad cykel [1,21,24,31,34,44,61]. Dessa studier omfattade relativt få patienter, totalt 967 och resultaten har senare ifrågasatts i en studie av Muller och medarbetare innehållande 970 kvinnor gravida efter assisterad befruktning där man inte fann statistiskt signifikant hCG-nivåer och inte heller högre antal falskt positiva [38].

Även om assisterad befruktning kan leda till marginellt högre hCG-nivåer och något högre frekvens falskt positiva test, kan serumscreening i andra trimestern användas på samma sätt som vid spontan graviditet, om korrektion i riskberäkningsprogrammet görs för att det är en graviditet efter assisterad befruktning. Detta gäller även vid serumscreening med PAPP-A och hCG i första trimestern [3,63].

Serumscreening vid tvillinggraviditet

Eftersom serumnivåerna vid tvillinggraviditet påverkas av båda foster kan metoden användas med korrigeringsfaktor för tvillinggraviditet men med högre antal falskt positiva [49]. Individuell riskberäkning med mätning av nackupplarning anges ge bättre specificitet och sensitivitet i dessa fall och möjliggör identifikation av det afficerade fostret [48].

Tabell 3.1.5.4a Serumscreening med hCG + östriol.

Författare År Referens Land	Studietyp	Population	Ålder/Antal >35 år
Herrou 1992 [25] Frankrike	Kohort	Lågrisk	Alla <38 år

Antal foster/ Antal Downs syndrom	Prevalens Downs syndrom	Sensitivitet Downs syndrom, %	Falskt positiva, %	Bevisvärde Kommentarer
10 000/10	1/1 000	60	4,7	Medelhögt 88% av gravida genomgick screeningstest

Tabell 3.1.5.4b Serumscreening med hCG + AFP ("dubbeltest").

Författare År Referens Land	Studietyp och tidsperiod	Population	Ålder/Antal >35 år
Chao 1999 [10] Taiwan	Kohort	Lågrisk	Anges ej/3%
Christiansen 1999 [12] Danmark	Kohort	Lågrisk	29/0%
Crossley 1994 [13] Skottland	Kohort	Oselekterad	Anges ej
Uppdaterad i Cuckle 2004 [14]			
Cuckle 2004 [14] Storbritannien	Kohort	Oselekterad	Anges ej
Cuckle 2004 [14] Storbritannien	Kohort	Oselekterad	Anges ej
Ford 1998 [20] Storbritannien	Kohort	Oselekterad	Anges ej

Antal foster/ Antal Downs syndrom	Prevalens Downs syndrom	Sensitivitet Downs syndrom, %	Falskt positiva, %	Bevisvärde Kommentarer
10 098/15	1,5/1 000	67	8	Medelhögt 82% av gravida genomgick screeningstest
11 657/14	1,2/1 000	50	3,8	Medelhögt
194 716/303	1,6/1 000	66	5,3	Medelhögt 70% av gravida genomgick screeningstest. 81% av testpositiva gjorde AMC i första rapporten; dessa uppgifter saknas i uppdateringsdata
137 220/174	1,2/1 000	75	7,1	Medelhögt
91 436/140	1,5/1 000	64	5,9	Medelhögt
11 974/13	1,1/1 000	85	6	Medelhögt 54% gravida genomgick screeningstest. 71% av testpositiva genomgick AMC

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.5.4b fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tidsperiod	Population	Ålder/Antal >35 år
Goldie 1995 [22] Storbritannien	Kohort	Oselekterad	28/11% (Goldie)
Uppdaterad i Beaman 2001 [2]			
Jou 2000 [28] Taiwan	Kohort 1994–1998	Oselekterad	29/7%
Lam 1998 [30] Hong Kong	Kohort	Lågrisk	Anges ej/0%
Macri 1994 [32] USA	Kohort	Lågrisk	27/0%
Mooney 1994 [36] USA	Kohort	Högrisk	Anges ej/51%
Salonen 1997 [45] Finland	Kohort	Oselekterad	29/8%

Antal foster/ Antal Downs syndrom	Prevalens Downs syndrom	Sensitivitet Downs syndrom, %	Falskt positiva, %	Bevisvärde Kommentarer
66 631/108	1,6/1 000	62	6	Medelhögt 71% av testpositiva genomgick AMC i första rapporten, dessa uppgifter saknas i uppdateringsdata
17 742/16	0,9/1 000	62,5	6,4	Medelhögt
9 117/ 14	1,5/1 000	57	3 (2 efter korrigerig av datering)	Medelhögt 90% gravida genomgick screeningstest. 75% av testpositiva genomgick AMC
44 272/29	0,7/1 000	69	5,6 (3,8 efter korrigerig av datering)	Medelhögt
12 170/18	1,5/1 000	56	5,6	Medelhögt 68% gravida genomgick screeningstest
13 548/18	1,3/1 000	56	5,7 (4,1 efter korrigerig av datering)	Medelhögt 98% gravida genomgick screeningstest. 84% av testpositiva genomgick AMC

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.5.4b fortsättning

Författare År Referens Land	Studietypp och tidsperiod	Population	Ålder/Antal >35 år
Spencer 1993 [47] Storbritannien	Kohort Retrospektiv studie av 7 års erfarenhet av duplextest i Storbritannien 1991–1998	Oselekerad 67 015 singelgravi- ditet (98,7%, 878 duplex, 11 triplex)	29/13%
Updaterad i Spencer 1999 [50]			

AMC = Fostervattenprov (amniocentes)

Antal foster/ Antal Downs syndrom	Prevalens Downs syndrom	Sensitivitet Downs syndrom, %	Falskt positiva, %	Bevisvärde Kommentarer
67 904/107	1,5/1 000	75	5,1	Högt Ambitiös uppföljning på många olika sätt: cytogenetikregister, korssökning av journal-system, och barnhälsovårdregister. 83% gravida genomgick screeningstest. 83% av testpositiva genomgick AMC

Tabell 3.1.5.4c Serumscreening med hCG + AFP + östriol ("trippeltest").

Författare År Referens Land	Studietyp och tidsperiod	Population	Ålder/Antal >35 år
Benn 1995 [5] USA	Kohort	Oselekterad	Anges ej
Uppdaterad i Benn 1998 [6]			
Burton 1993 [8] USA	Kohort	Oselekterad	28/9%
Cheng 1993 [11] USA	Kohort	Oselekterad	29/10,7%
Christiansen 1999 [12] Danmark	Kohort	Lågrisk	29/0%
Goodburn 1994 [23] Storbritannien	Kohort	Oselekterad	27/9,1% (Goodburn)
Uppdaterad i Cuckle 2004 [14]			
Kellner 1995 [29] USA	Kohort	Oselekterad	30/8,4%

Antal foster/ Antal Downs syndrom	Prevalens Downs syndrom	Sensitivitet Downs syndrom, %	Falskt positiva, %	Bevisvärde Kommentarer
34 368/56	1,6/1 000	75	5,9	Medelhögt 69% gravida genomgick screeningstest
8 233/12	1,5/1 000	83	10,4	Medelhögt 81% gravida genomgick screeningstest
7 718/22	2,8/1 000	91	6 (5,7 efter korrigering av datering)	Medelhögt 69% gravida genomgick screeningstest
5 366/11	2,0/1 000	91	4,7	Medelhögt 95% gravida genomgick screeningstest. 78% testpositiva genomgick AMC
190 769/284	1,5/1 000	82	4,7	Medelhögt
10 605/16	1,5/1 000	75	8,0 (7,2 efter korrigering av datering)	Medelhögt 92% gravida genomgick screeningstest

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.5.4c fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyyp och tidsperiod	Population	Ålder/Antal >35 år
Muller 2002 [39] Frankrike	Kohort 1997–1998	Oselekterad	50% <30 år 42% 30–34 år 8% >35 år
Phillips 1992 [42] USA	Kohort	Lågrisk	25/0%
Piggott 1994 [43] Storbritannien	Kohort	Oselekterad	Anges ej
Summers 2003 [51] Kanada	Kohort 1993–2000	Oselekterad	30/16%
Wald 1992 [57] Storbritannien	Kohort	Oselekterad	Anges ej/4,8%

Antal foster/ Antal Downs syndrom	Prevalens Downs syndrom	Sensitivitet Downs syndrom, %	Falskt positiva, %	Bevisvärde Kommentarer
854 902/977	1,1/1 000	73	6,9	Högt En av de allra största studierna av trippeltest, landstäckande. 65% gravida genomgick screeningstest. God uppföljning av screennegativa fall med cytogenetik register + journaldata
9 530/7	0,7/1 000	57	3,2	Medelhögt 70% gravida genomgick screeningstest
6 990/11	1,6/1 000	73	2,9	Medelhögt 80% gravida genomgick screeningstest. 67% av testpositiva genomgick AMC
423 895/717	1,7/1 000	70,6	7,2	Högt Stor studie, sannolikt hög kvalitet på uppföljning via särskilt dataprogram. 48% gravida genomgick screeningstest. 67% av testpositiva genomgick AMC
12 603/25	2/1 000	48	5,7 (4,1 efter korrigerig av datering)	Medelhögt 75% gravida genomgick screeningstest. 74% av testpositiva genomgick AMC

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.5.4c fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tidsperiod	Population	Ålder/Antal >35 år
Ward 1999 [62] Storbritannien	Kohort	Oselekerad	Anges ej
Verloes 1995 [52] Belgien	Kohort	Oselekerad	28/10%

AMC = Fostervattenprov (amniocentes)

Antal foster/ Antal Downs syndrom	Prevalens Downs syndrom	Sensitivitet Downs syndrom, %	Falskt positiva, %	Bevisvärde Kommentarer
13 613/16	1,2/1 000	75	4,9	Medelhögt 82% gravida genomgick screeningstest. 84% av testpositiva genomgick AMC
10 450/15	1,4/1 000	73	8	Medelhögt

Tabell 3.1.5.4d Serumscreening med hCG + AFP + östriol + inhibin A ("kvadrupeltest").

Författare År Referens Land	Studietyp	Population	Ålder/Antal >35 år
Benn 2003 [4] USA	Kohort	Oselekterad	28/17%
Jaques 2006 [27] Australien	Kohort	Oselekterad	Anges ej
Malone 2005 [33] USA	Kohort	Oselekterad	30/22%
Wald 2003 [60] Storbritannien	Kohort	Oselekterad	Anges ej
Wald 2003 [59] (SURUSS) Storbritannien och Österrike	Kohort	Oselekterad	29/16%

AMC = Fostervattenprov (amniocentes)

Antal foster/ Antal Downs syndrom	Prevalens Downs syndrom	Sensitivitet Downs syndrom, %	Falskt positiva, %	Bevisvärde Kommentarer
23 749/45	1,9/1 000	87	9 (8,2 efter korrigerig av datering)	Medelhögt 77% gravida genomgick screeningstest
16 607/27	1,6/1 000	85	6,8	Medelhögt
35 236/87	2,5/1 000	85	8,5	Högt 93% testpositiva genomgick AMC
46 193/88	1,9/1 000	81	6,9	Högt 74% testpositiva genomgick AMC
37 362/82	2,2/1 000	85	6,2	Högt

Referenser

1. Barkai G, Goldman B, Ries L, Chaki R, Dor J, Cuckle H. Down's syndrome screening marker levels following assisted reproduction *Prenat Diagn* 1996;16:1111-4.
2. Beaman JM, Goldie DJ. Second trimester screening for Down's syndrome: 7 years experience. *J Med Screen* 2001;8:128-31.
3. Bellver J, Lara C, Soares SR, Ramirez A, Pellicer A, Remohi J, et al. First trimester biochemical screening for Down's syndrome in singleton pregnancies conceived by assisted reproduction. *Hum Reprod* 2005;20:2623-7.
4. Benn PA, Fang M, Egan JF, Horne D, Collins R. Incorporation of inhibin-A in second-trimester screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2003;101:451-4.
5. Benn PA, Horne D, Briganti S, Greenstein RM. Prenatal diagnosis of diverse chromosome abnormalities in a population of patients identified by triple-marker testing as screen positive for Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:496-501.
6. Benn PA. Preliminary evidence for associations between second-trimester human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol levels with pregnancy outcome in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1998;18:319-24.
7. Bogart M, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987;7:623-30.
8. Burton BK, Prins GS, Verp MS. A prospective trial of prenatal screening for Down syndrome by means of maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:526-30.
9. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:330-3.
10. Chao AS, Chung CL, Wu CD, Chang SD, Cheng PJ, Lin YT, et al. Second trimester maternal serum screening using alpha fetoprotein, free beta human chorionic gonadotropin and maternal age specific risk: result of chromosomal abnormalities detected in screen positive for Down syndrome in an Asian population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:393-7.
11. Cheng EY, Luthy DA, Zebelman AM, Williams MA, Lieppman RE, Hickok DE. A prospective evaluation of a second-trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol. *Obstet Gynecol* 1993;81:72-7.
12. Christiansen M, Petersen PL, Permin M, Larsen LA, Norgaard-Pedersen B. [Maternal serum screening for congenital abnormalities and Down syndrome in Sonderjylland County. Eight years of experience]. *Ugeskr Laeger* 1999;161:6928-34.
13. Crossley JA, Aitken DA, Berry E, Connor JM. Impact of a regional screening

- programme using maternal serum alpha fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotrophin (hCG) on the birth incidence of Down's syndrome in the west of Scotland. *J Med Screen* 1994;1:180-3.
14. Cuckle H, Aitken D, Goodburn S, Senior B, Spencer K, Standing S; UK National Down's Syndrome Screening Programme, Laboratory Advisory Group. Age-standardisation when target setting and auditing performance of Down syndrome screening programmes. *Prenat Diagn* 2004;24:851-6.
15. Cuckle H, Benn P, Wright D. Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters. *Semin Perinatol* 2005;29:252-7.
16. Cuckle H. Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:97-101.
17. Cuckle H. Down syndrome fetal loss rate in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1999;19:1177-9.
18. Cuckle H. Established markers in second trimester maternal serum. *Early Hum Dev* 1996;47(Suppl):27-9.
19. Cuckle HS. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. *Prenat Diagn* 1995;15:1057-65.
20. Ford C, Moore AJ, Jordan PA, Bartlett WA, Wyldes MP, Jones AF, et al. The value of screening for Down's syndrome in a socioeconomically deprived area with a high ethnic population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:855-9.
21. Frishman GN, Canick JA, Hogan JW, Hackett RJ, Kellner LH, Saller DN, Jr. Serum triple-marker screening in in vitro fertilization and naturally conceived pregnancies *Obstet Gynecol* 1997;90:98-101.
22. Goldie DJ, Astley JP, Beaman JM, Bickley DA, Gunneberg A, Jones SR. Screening for Down's syndrome: the first two years experience in Bristol. *J Med Screen* 1995;2:207-10.
23. Goodburn SF, Yates JR, Raggatt PR, Carr C, Ferguson-Smith ME, Kershaw AJ, et al. Second-trimester maternal serum screening using alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotrophin, and unconjugated oestriol: experience of a regional programme. *Prenat Diagn* 1994;14:391-402.
24. Heinonen S, Ryyanen M, Kirkinen P, Hippelainen M, Saarikoski S. Effects of in vitro fertilization on human chorionic gonadotropin serum concentrations and Down syndrome screening. *Fertil Steril* 1996;66:398-403.
25. Herrou M, Leporrier N, Leymarie P. Screening for fetal Down syndrome with maternal serum hCG and oestriol: a prospective study. *Prenat Diagn* 1992;12:887-92.
26. Huttly W, Rudnicka A, Wald NJ. Second-trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Prenat Diagn* 2004;24:804-7.
27. Jaques AM, Collins VR, Haynes K, Sheffield LJ, Francis I, Forbes R, et al. Using record linkage and manual follow-up to evaluate the Victorian maternal serum

- screening quadruple test for Down's syndrome, trisomy 18 and neural tube defects. *J Med Screen* 2006;13:8-13.
28. Jou HJ, Shyu MK, Chen SM, Shih JC, Hsu JJ, Hsieh FJ. Maternal serum screening for down syndrome by using alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in an asian population. a prospective study. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:108-11.
29. Kellner LH, Weiner Z, Weiss RR, Neuer M, Martin GM, Mueenuddin M, et al. Triple marker (alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, human chorionic gonadotropin) versus alpha-fetoprotein plus free-beta subunit in second-trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome: a prospective comparison study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1306-9.
30. Lam YH, Ghosh A, Tang MH, Tang LC, Lee CP, Sin SY, et al. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin screening for Down's syndrome in Hong Kong. *Prenat Diagn* 1998;18:585-9.
31. Lam YH, Yeung WS, Tang MH, Ng EH, So WW, Ho PC. Maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in pregnancies conceived after intracytoplasmic sperm injection and conventional in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999;14:2120-3.
32. Macri JN, Spencer K, Garver K, Buchanan PD, Say B, Carpenter NJ, et al. Maternal serum free beta hCG screening: results of studies including 480 cases of Down syndrome. *Prenat Diagn* 1994;14:97-103.
33. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2001-11.
34. Maymon R, Shulman A. Comparison of triple serum screening and pregnancy outcome in oocyte donation versus IVF pregnancies *Hum reprod* 2001;16:691-5.
35. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:886-94.
36. Mooney RA, Peterson CJ, French CA, Saller DN, Jr, Arvan DA. Effectiveness of combining maternal serum alpha-fetoprotein and hCG in a second-trimester screening program for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1994;84:298-303.
37. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999;19:142-5.
38. Muller F, Dreux S, Lemeur A, Sault C, Desgrès J, Bernard M-A, et al. Medically assisted reproduction and second-trimester maternal serum marker screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2003;23:1073-6.
39. Muller F, Forestier F, Dineon B. Second trimester trisomy 21 maternal serum marker screening. Results of a countrywide study of 854,902 patients. *Prenat Diagn* 2002;22:925-9.
40. Noble J. The natural history of Down's syndrome. *J Med Screen* 1998;5:172-7.
41. Penrose LS. The relative effect of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* 1933;27:219-24.

42. Phillips OP, Elias S, Shulman LP, Andersen RN, Morgan CD, Simpson JL. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in women less than 35 years of age using alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol: a prospective 2-year study. *Obstet Gynecol* 1992;80:353-8.
43. Piggott M, Wilkinson P, Bennett J. Implementation of an antenatal serum screening programme for Down's syndrome in two districts (Brighton and Eastbourne). The Brighton and Eastbourne Down's Syndrome Screening Group. *J Med Screen* 1994;1:45-9.
44. Ribbert LS, Kornmann LH, De Wolf BT, Simons AH, Jansen CA, Beekuis JR, Mantingh A. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in IVF pregnancies. *Prenat Diagn* 1996;16:35-8.
45. Salonen R, Turpeinen U, Kurki L, Lappalainen M, Ammala P, Hiilesmaa V, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome on population basis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:817-21.
46. Shuttleworth GE. Mongolian imbecility. *BMJ* 1909;2:661-5.
47. Spencer K, Carpenter P. Prospective study of prenatal screening for Down's syndrome with free beta human chorionic gonadotrophin. *BMJ* 1993;307:764-9.
48. Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003;110:276-80.
49. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free beta-hCG and PAPP-A combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn* 2000;20:91-5.
50. Spencer K. Second trimester prenatal screening for Down's syndrome using alpha-fetoprotein and free beta hCG: a seven year review. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1287-93.
51. Summers AM, Farrell SA, Huang T, Meier C, Wyatt PR. Maternal serum screening in Ontario using the triple marker test. *J Med Screen* 2003;10:107-11.
52. Verloes A, Schoos R, Herens C, Vintens A, Koulischer L. A prenatal trisomy 21 screening program using alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and free estriol assays on maternal dried blood. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:167-74.
53. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Canick JA, Haddow JE, et al. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:334-41.
54. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988;297:883-7. [Erratum in: *BMJ* 1988;297:1029].
55. Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. *Prenat Diagn* 1996;16:143-53. [Erratum in: *Prenat Diagn* 1997;17:285-90].
56. Wald NJ, Hackshaw AK. Advances in antenatal screening for Down syndrome. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2000;14:563-80.

57. Wald NJ, Kennard A, Densem JW, Cuckle HS, Chard T, Butler L. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. *BMJ* 1992;305:391-4.
58. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *Health Technol Assess* 1998; 2:i-iv, 1-112.
59. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS) *J Med Screen* 2003;10: 56-104.
60. Wald NJ, Wayne JH, Hackshaw AK: Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003;361: 835-6.
61. Wald NJ, White N, Morris JK, Huttly WJ, Canick JA. Serum markers for Down's syndrome in women who have had in vitro fertilisation: implications for antenatal screening. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106:1304-6.
62. Ward PA, Wilson H, Wood PL. The outcome of five years' implementation of maternal serum screening for Down's syndrome comparing actual age risks and mode of delivery. *J Obstet Gynaecol* 1999;19:257-61.
63. Wöjdemann KR, Larsen SO, Shalmi A, Sundberg , Christiansen M, Tabor A. First trimester screening for Down's syndrome and assisted reproduction: no basis for concern. *Prenat Diagn* 2001;21:563-5.

Studier med lågt bevisvärde, ej tabellerade i Tabell 3.1.5.4a-d

- Law L, Lau T, Fung T, Rogers M, Hjelm M. Maternal serum screening for Down syndrome in a teaching hospital in Hong Kong. *Chinese Medical J* 1999;112:754-7.
- Akbas H, Özben T, Alper Ö, Ugur A, Yusel G, Luleci G. Maternal serum screening for Down's syndrome, open neural tube defects and trisomi 18. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:487-90.
- Kishida T, Hoshi N, Hattori R, Negishi H, Yamada H, Okuyama K, et al. Efficacy of maternal serum screening in the prenatal detection of fetal chromosome abnormalities in Japanese women: *Fetal Diagn Ther* 2000;15:112-7.
- Onda T, Tanaka T, Yoshida K, Nakamura Y, Kudo R, Yamamoto H, et al. Triple marker screening for trisomi 21, trisomi 18 and open neural tube defects in singleton pregnancies of native Japanese pregnant women. *J Obstet Gynecol Res* 2000;26:441-7.
- Huderer-Duric K, Skrablin S, Kuvacic I, Sonicki Z, Rubala D, Suchanek. The triple-marker test in predicting fetal aneuploidy: a compromise between sensitivity and specificity. *Eur J Obst Gyn reprod Biol* 2000;88:49-55.
- Dawson AJ, Jones G, Matharu MS, Reynolds TM, Penney MD, Rhys J, et al. Serum screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:875-7.
- Wenstrom K, Williamson R, Grant S, Hudson J, Getchell J. Evaluation of multiple-marker screening for Down syndrome in a statewide population. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:793-7.

3.1.6. Kombinerat test i första trimestern

Slutsatser

- Kombinerat test i första trimestern har en sensitivitet för Downs syndrom mellan 85 procent och 100 procent vid 7–10 procent testpositiva i högriskgrupp, 73–93 procent vid 2–7 procent testpositiva i en oselekerad grupp (Evidensstyrka 1).
- Kombinerat test i första trimestern har en sensitivitet för Downs syndrom jämförbar med eller högre än kvadrupeltest i andra trimestern, med en lägre andel falskt positiva resultat (Evidensstyrka 1).
- Kombinerat test i första trimestern har en högre sensitivitet för Downs syndrom än enbart nackuppkklaringsmätning, vid samma andel falskt positiva testresultat (Evidensstyrka 1).
- Frågan om kombinerat test leder till färre invasiva prov för kromosomanalys eller färre antal födda med Downs syndrom jämfört med dagens praxis med åldersbaserad screening kan för närvarande inte besvaras då jämförande studier av denna frågeställning saknas.

Bakgrund

Det finns lång erfarenhet av serumscreening i andra trimestern. I detta avsnitt redovisas resultatet av vår litteraturgenomgång avseende kombinerade metoder för prenatal upptäckt av Downs syndrom i första trimestern.

Ett stort antal kombinationer där serummarkörer kombinerat med ultraljudsmynd för att beräkna sannolikheten för kromosomavvikelse har studerats. Två serummarkörer, PAPP-A och fritt beta-hCG, förefaller erbjuda den bästa diagnostiska säkerheten i tidig graviditet. PAPP-A ligger i medeltal 40–50 procent lägre vid graviditet med trisomi 21 och fritt beta-hCG i medeltal två gånger högre [24]. Kombinationen av

dessa serummarkörer med maternell ålder visade sig ge en sensitivitet för Downs syndrom på 65 procent med 5 procent falskt positiva resultat i en metaanalys av 44 studier [7].

Kombinerat test

Efter studier av nackupplarning för upptäckt av Downs syndrom har kombinationen med nackupplarning, PAPP-A och fritt beta-hCG mellan vecka 11–14, i kombination med maternell ålder visats ge en hög sensitivitet. Flera studier har publicerats sedan 1998. Vi har valt att koncentrera framställningen till riskberäkning med denna kombination, fortsättningsvis kallad kombinerat test.

Tillägg av ytterligare markörer såsom ADAM-12 (A disintegrin and metalloprotease) och ITA (Invasive Trophoblast Antigen) som kan analyseras redan från vecka 8 har visat goda resultat i modellförsök men är ännu inte testade i prospektiva studier.

Andra testkombinationer har studerats och kan sammanfattas enligt följande.

Integrerat test

Resultaten från serumanalys och nackupplarning i första trimestern kombinerat med resultaten från serumanalys i andra trimestern angivet som en riskkvot i andra trimestern när samtliga analysresultat är färdiga.

Serumintegrerat test

Resultat av serumanalys i första och andra trimestern angivet som en riskkvot i andra trimestern när samtliga analysresultat är färdiga.

Sekventiellt test

Resultaten från serumanalys och nackupplarning i första trimestern angivet som en riskkvot. De individer som önskar gå vidare erbjuds serumscreening i andra trimestern och resultatet av denna anges som ytterligare en riskkvot.

Riskberoende tvåstegstest ("contingent testing")

Resultaten av screeningtest i första trimestern används för rådgivning. De kvinnor som med denna metod erhåller en hög riskkvot (1:100 eller däröver) rekommenderas invasivt diagnostiskt test. De kvinnor som erhåller en låg risk (1:1 000 eller därunder) rekommenderas ingen ytterligare screening. De kvinnor som erhåller en intermediär risk (1:100–1:1 000) erbjuds kompletterande fosterundersökningar såsom mätning av blodflödes hastighet i ductus venosus, mätning av blodflödes hastighet i trikuspidalisklaffen och mätning av näsben.

Frågeställningar

- Hur stor andel av foster med Downs syndrom kan upptäckas med kombinerat test i första trimestern? Hur stor andel av de kvinnor som genomgår undersökningen kommer att få besked att risken att bära på ett foster med Downs syndrom är förhöjd?
- Är kombinerat test i första trimestern likvärdigt med serumanalys i andra trimestern avseende upptäckt av Downs syndrom?
- Är kombinerat test bättre än enbart nackuppkläringstest för upptäckt av Downs syndrom?
- Hur påverkar införandet av kombinerat test antalet födda med Downs syndrom i populationen och andelen kvinnor som genomgår invasiv provtagning för kromosomanalys jämfört med nuvarande rutin?

Metod

I denna rapport är studier från 1999 med minst medelhögt bevisvärde inkluderade. Studier med färre än fem fall av Downs syndrom [23] är exkluderade liksom studier där bevisvärdet bedömdes som lågt [4,8,12,22]. Studier innehållande samma patientmaterial har exkluderats [1,2,20,21] och endast den senast publicerade studien av materialet har tagits med i analysen [16]. De flesta studier före denna tid var små,

utförda i högriskpopulationer och retrospektiva med uppföljning endast av fall med ökad risk.

Vi har liksom i kapitlet om nackupplärning skilt mellan studier som testat metoden i praktiken och använt testresultatet för rådgivning och klinisk handläggning och teoretiska fall-kontrollstudier som retrospektivt analyserar sensitivitet och falskt positiva testresultat av metoden. Den senare typen av studie kan ge viktig kunskap om testets egenskaper men inte svara på frågan hur det skulle fungera i praktiken.

Resultat

Vi har identifierat en systematisk översikt omfattande studier publicerade t o m december 2001 och därefter tolv prospektiva och en retrospektiv studie från 2001 eller senare som uppfyller ovan nämnda inklusionskriterier. Dessa redovisas i Tabell 3.1.6.1. Sökstrategi och metod rapporteras Kapitel 2.

I den systematiska översikten av Framarin 2003 identifierades sex prospektiva studier av kombinerat test varav tre av oselektade populationer och tre av högriskpopulationer samt fem retrospektiva studier [10], se Tabell 3.1.6.2. En sensitivitet för Downs syndrom mellan 76–100 procent vid 5 procent testpositivitet rapporteras i sammanfattningen av dessa studier.

De 12 prospektiva studier som identifierats i vår sökning anger en sensitivitet för Downs syndrom i högriskgrupp mellan 85 och 100 procent med testpositivitet mellan 7 och 10 procent och i lågriskgrupp mellan 73 och 93 procent vid testpositivitet mellan 2 och 7 procent (Tabell 3.1.6.1).

Majoriteten av studierna anger en sensitivitet för Downs syndrom högre eller i nivå med vad som rapporteras för kvadrupeltest i andra trimestern. De två större studier som analyserat nackupplärning och serummarkörer i första och andra trimestern, SURUSS-studien 2003 [25] och FASTER-studien 2005 [13], redovisar i SURUSS-studien för 85 procent upptäcksgrad en falsk positiv frekvens på 6,1 procent för kombinerat test och 6,2 procent för kvadrupeltest, motsvarande siffror i FASTER-stu-

dien visade en signifikant skillnad: 4,8 procent för kombinerat test mot 7,3 procent för kvadrupeltest.

I majoriteten av studierna rapporteras en lägre sensitivitet med enbart nackuppkläring och ålder än med nackuppkläring, serumanalys och ålder i kombination.

Resultatet i SURUSS-studien presenterades för kvinnorna först i andra trimestern när resultatet av alla analyser kunde sammanvägas till en kombinerad risk, så kallat integrerat test och kunde först då utgöra bas för rådgivning och handläggning.

I SURUSS-studien erhöles i en retrospektiv analys av testegenskaper följande frekvens falskt positiva vid en förbestämd sensitivitet på 85 procent för Downs syndrom: integrerat test (kombinerat test i första trimestern + kvadrupeltest i andra trimestern): 1,2 procent, serumintegrerat test (PAPP-A + hCG i första trimestern och kvadrupeltest i andra trimestern): 2,7 procent, kombinerat test: 6,1 procent, kvadrupeltest 6,2 procent, trippeltest 9,3 procent, dubbeltest 13,1 procent och nackuppkläring 20,0 procent.

I FASTER-studien användes resultatet från första trimestern och andra trimestern där resultaten presenterades i andra trimestern när samtliga analysresultat förelåg. En första-trimesterrisk på $>1:150$ och/eller andra-trimesterrisk på $>1:300$ definierades som förhöjd risk med rekommendation om invasivt test. Man erhöles härvid en sensitivitet för Downs syndrom på 94 procent vid 11 procent testpositiva.

Man kunde retrospektivt jämföra resultatet av olika diagnostiska strategier och fann följande resultat: Vid en förbestämd 5 procent falskt positiv test var upptäckten 68 procent i första trimestern med nackuppkläring i graviditetsvecka 11, med serumtest (PAPP-A och beta-hCG) 70 procent och kombinerat test 87 procent. I andra trimestern var motsvarande siffror för trippeltest 69 procent och för kvadrupeltest 81 procent.

Vid test både i första och andra trimestern hade serumintegrerat test 88 procent sensitivitet och integrerat test 96 procent vid 5 procent falskt

positiv test. Man fann vidare en signifikant skillnad i upptäcktsgrad med kombinerat test beroende på i vilken graviditetsvecka undersökningen utförts: vecka 11: 87 procent, vecka 12: 85 procent och vecka 13: 82 procent vid 5 procent falskt positivt test vilket illustrerar att skillnaden i PAPP-A mellan gravida med foster som har Downs syndrom och gravida med normal graviditet minskar med stigande graviditetstid. Parvisa jämförelser mellan de olika metoderna visade signifikanta skillnader mellan de olika metoderna utom för jämförelsen mellan serumintegrerat test och kombinerat test.

I FASTER-studien erbjöds kvinnor där man kunde påvisa så kallat cystiskt hygrom som erfarenhetsmässigt är förenat med hög risk för kromosomavvikelse invasivt test utan att avvakta svar på serumanalys.

Diskussion

Vid alla jämförelser mellan test utfört i första trimestern med test i andra trimestern måste man beakta att frekvensen av graviditet med kromosomavvikelse är högre i tidig graviditet eftersom en stor andel av dessa graviditeter slutar i spontant missfall. Man räknar med att 43 procent av alla graviditeter med Downs syndrom går till spontant missfall mellan första trimestern och fullgången tid [14]. På grund av detta anses att sensitiviteten för ett test i första trimestern måste vara 8 procent högre för att kunna vara överlägset ett test i andra trimestern [9]. Att jämföra studier avseende sensitivitet och antal testpositiva i första trimestern med det i andra trimestern försvåras även av att resultatet är beroende av den studerade populationen och därav följande variationer i antal testpositiva.

Två av studierna i Tabell 3.1.6.1 (SURUSS-studien 2003 och FASTER-studien 2005) är prospektivt genomförda studier som studerar sensitiviteten av olika kombinationer av serum-och urinmarkörer i kombination med nackuppkällning [13,25]. Resultatet presenterades för kvinnorna först i andra trimestern när resultatet av alla analyser kunde sammanvägas till en kombinerad risk, så kallat integrerat test och kunde först då utgöra bas för rådgivning och handläggning. Resultatet av beräkning av sensitiviteten i första trimestern är därför teoretiskt beräknat i efterhand.

Icke desto mindre har dessa studier tillfört många viktiga kunskaper och inkluderas därför i diskussionen. Studierna medger direkt jämförelse mellan sensitivitet med olika strategier och kombinationer av markörer eftersom analyserna är utförda i samma population.

Man har diskuterat kvaliteten på mätningen av nackuppkläring i SURUSS-studien [25]. Man ägnade i studien minst 20 minuter åt att försöka få åtminstone tre mått och angav en lyckandefrekvens på 91 procent. Man fann att undersökarens erfarenhet, typ av ultraljudsapparat och gestationsålder hade en signifikant inverkan på frekvensen lyckade mätningar. Även om alla undersökare hade fått tillfredsställande utbildning i tekniken kan man spekulera i vad det betydde för prestationen att resultatet av mätningen inte direkt påverkade rådgivningen utan lades till övriga testresultat för senare analys. En annan faktor som kan ha påverkat resultatet är att medelantalet undersökningar per operatör endast var 4,1 per månad. Flest lyckade mätningar erhöles kring graviditetsvecka 12.

I FASTER-studien analyserades på liknande sätt en oselektad population med kombinerat test i första trimestern och kvadrupeltest i andra trimestern [13]. Nackuppkläring mättes på ett standardiserat sätt av utbildade ultraljudsoperatörer med fortlöpande kvalitetskontroll av resultatet. Man använde så kallad sekventiell screening där risken presenterades för kvinnan efter kompletterad provtagning och en risk i första trimestern på >1:150 och/eller risk i andra trimesterna på >1:300 definierades som förhöjd risk med rekommendation om invasivt test.

Resultatet av sekventiell screening som var det som presenterades för patienterna gav en sensitivitet på 94 procent med 11 procent testpositiva. Man hade en frekvens godkända mätningar av nackuppkläring på 95,5 procent. Undersökarna hade minst 20 minuter på sig för varje undersökning.

Integrerat test

Så kallat integrerat test anses ge lägre frekvens testpositiva med bibehållen sensitivitet jämfört med sekventiellt test där man först presenterar en riskanalys i första trimestern och en riskanalys i andra trimestern. Detta visas i SURUSS-studien där man för en fix upptäckt på 93 procent finner 9,8 procent falskt positiva vid sekventiell screening jämfört med 4,5 procent vid integrerad screening [25].

Både SURUSS- och FASTER-studien visar hög sensitivitet vid lågt antal testpositiva vid integration av data från första och andra trimestern men det kan ifrågasättas om denna strategi att invänta data till andra trimestern är förenlig med autonomi och om den skulle accepteras av alla kvinnor. Metoden måste utvärderas i prospektiva studier innan några säkra slutsatser av hur den skulle fungera i vår population kan dras.

Tvåstegstest ("Contingent Test")

I en studie av Nicolaides och medarbetare från 2005 redovisas teoretiska beräkningar av det potentiella värdet av en individuell riskorienterad tvåstegsscreening [16]. Den innebär att man gör ett primärt kombinerat test i första trimestern. Vid kalkylerad risk på 1:100 och däröver rekommenderas invasivt test. Denna grupp uppskattas omfatta 2,5 procent av den screenade populationen och uppskattas inkludera 81 procent av alla fall av trisomi 21 och 73 procent av alla fall av aneuploidi. Vid risk på <1:1000 (uppskattningsvis 80 procent av den aktuella populationen) rekommenderas ingen ytterligare undersökning. I mellangruppen med kalkylerad risk mellan 1:101 och 1:1000 görs kompletterande ultraljudsundersökning av fostrets anatomi i form av näsbensmätning, mätning av blodflödeshastighet i ductus venosus och tricuspidalisklaffen med doppleraljud. Teoretiska beräkningar har antytt att man för en sensitivitet på 90 procent då skulle nå en falsk positivitet på endast 2–3 procent. Detta koncept skulle emellertid innebära att 17 procent av hela den screenade populationen skulle behöva undersökas med dessa tidskrävande och starkt användarberoende mätningar. Denna föreslagna strategi är inte testad i prospektiva studier.

En annan strategi för riskorienterad tvåstegsscreening som föreslagits innebär analys av PAPP-A och fritt beta-hCG i första trimestern och erbjudande om mätning av nackuppkklarning endast till dem med hög till medelhög risk. Denna metod anges ge en hög kostnadseffektivitet till priset av en minimal reduktion av sensitivitet. Därigenom kan den mer resurskrävande mätningen av nackuppkklarning begränsas till en mindre grupp vilket kan innebära hälsoekonomiska fördelar särskilt i glest befolkade länder med långa avstånd mellan fostermedicinska centra [5]. Denna strategi är ännu inte testad i prospektiva studier.

En nackdel med screening i första trimestern är att ett antal foster med kromosomavvikelse, som skulle ha resulterat i spontant missfall, diagnostiseras och att de blivande föräldrarna ställs inför valet att avbryta en graviditet som ändå skulle ha slutat i missfall eller fosterdöd. Detta gäller all tidig fosterdiagnostik. Blivande föräldrar och bör informeras om detta innan ställningstagande till val av testmetod.

Kunskapsluckor

- Prospektiva studier av integrerat test
- Prospektiva studier av hur många kvinnor som önskar invasivt test efter positivt screeningtest
- Prospektiva studier av riskorienterad tvåstegsscreening
- Prospektiva studier av andra serummarkörer som visat goda resultat i modellstudier.

Tabell 3.1.6.1 Kombinerat test i första trimestern – diagnostiska studier.

Författare År Referens Land	Studietyp	Population	Ålder/ Antal >35 år	Antal foster/ Antal Downs syndrom (DS)
Bussières 2004 [3] Frankrike	Kohort	Oselekerad	31/Anges ej	14 909/51
Crossley 2002 [6] Skottland	Kohort	Oselekerad	30/15%	17 229/45
Hadlow 2005 [11] Australien	Kohort	Anges ej, oselekerad?	31/21%	10 274/32
Malone 2005 [13] (FASTER) USA	Kohort Metodstudie	Oselekerad	30/22%	33 546/87

Kompetens hos undersökare	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
FMF-certifiering	Downs syndrom	Prevalens: 3,4/1 000 Sensitivitet: 78% Falskt positiva: 2,7% "Success rate": 98,6%	Medelhögt
FMF-certifiering	Downs syndrom	Prevalens: 2,6/1 000 Sensitivitet: 82% Falskt positiva: 5% "Success rate": 73%	Medelhögt
FMF-certifiering	Downs syndrom	Prevalens: 3,1/1 000 Sensitivitet: 90,6% Falskt positiva: 3,6% "Success rate": 100% (retrospektiv studie, bara de som kunde mätas räknades)	Medelhögt Retrospektiv analys av data, god uppföljning via koppling till cytogenetisk och obstetrisk databas, endast spontana missfall verifierades inte alltid med kromosomanalys
Hög. Intern och extern kvalitetskontroll	Downs syndrom	Prevalens: 2,6/1 000 Sensitivitet: 85% Falskt positiva: 5% "Success rate": 93%	Högt Studien jämför olika strategier. Vid cystiskt hygrom erbjöds CVS primärt. Angiven sensitivitet för kombinerat test avser retrospektiv beräkning av data i andra trimestern

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.6.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp	Population	Ålder/ Antal >35 år	Antal foster/ Antal Downs syndrom (DS)
Muller 2003 [15] Frankrike	Kohort	Oselekerad	Anges ej	5 694/26
Nicolaides 2005 [16] Stor- britannien	Kohort	Oselekerad	31/Anges ej	75 821/325

Kompetens hos undersökare	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Anges ej	Downs syndrom Kromosom- avvikelse	Prevalens DS: 4,6/1 000 Sensitivitet DS: 73% Sensitivitet kromo- somalavvikelse: 71% Falskt positiva: 4,5% "Success rate": Anges ej	Medelhögt
FMF-certifiering	Downs syndrom Kromosom- avvikelse	Prevalens DS: 4,3/1 000 Sensitivitet DS: 93% Sensitivitet kromo- somalavvikelse: 90% Falskt positiva: 5,2% "Success rate": 100%	Högt Stor prospektiv studie av kombinerat test. Beskriver i tillägg en teoretisk modell med individuell riskorienterad tvåstegsscreening med en potentiell sensitivitet >90% med 2–3% testpositivitet. Ännu inte testad i verkligheten, kräver mätning av näsben, ductus venosus och tricuspidalisflöde i 17% av populationen

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.6.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp	Population	Ålder/ Antal >35 år	Antal foster/ Antal Downs syndrom (DS)
Niemimaa 2001 [17] Finland	Kohort	Oselekterad	Anges ej/17,5%	1 602/5
Schuchter 2002 [18] Österrike	Kohort	Oselekterad	Anges ej/13%	4 802/14
Scott 2004 [19] Australien	Kohort	Högrisk Remiss- patienter	32/29%	2 053/5
Wald 2003 [25] (SURUSS) Stor- britannien (24 centra) Österrike (1 centrum)	Prospektiv inbyggd fall-kontroll- studie	Oselekterad	29/15%	47 053/101 + 505 matchade kontroller

Kompetens hos undersökare	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Anges ej	Downs syndrom	Prevalens: 3,1/1 000 Sensitivitet: 80% Falskt positiva: 5,0% "Success rate": Anges ej	Medelhögt Man anger inte hur många av testpositiva som gjorde invasivt test. Kombinerat test bättre än enbart nackupplärning eller enbart serumanalys
"Erfarna undersökare"	Downs syndrom	Prevalens: 2,9/1 000 Sensitivitet: 86% Falskt positiva: 5% "Success rate": 100%	Medelhögt
FMF-certifiering	Downs syndrom Kromosom- avvikelse	Prevalens DS: 2,4/1 000 Sensitivitet DS: 100% Sensitivitet kromosomavvikelse: 76% Falskt positiva: 7,2% "Success rate": 100%	Medelhögt Liten studie med få fall
God/varierande. Minst 20 min undersökningstid av nackupplärning	Downs syndrom	Prevalens: 2,1/1 000 Sensitivitet: 85% Falskt positiva: 6,1% "Success rate": 91%	Högt Teoretisk beräkning av möjlig upptäckt med serumanalys och nackupplärning första trimestern + kvadrupeltest i andra trimestern. Ej prospektiv studie avseende kombinerat test i första trimestern

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.6.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp	Population	Ålder/ Antal >35 år	Antal foster/ Antal Downs syndrom (DS)
Wapner 2003 [26] (BUN) USA	Kohort Multicenter	Högrisk	35/50%	8 216/61
von Kaisenberg 2002 [28] Tyskland	Kohort	Oselekerad	33/36%	3 551/19
Wöjdemann 2005 [27] Danmark	Kohort	Lågrisk	29/11%	6 441/11

CVS = Moderkaksprov (chorionic villus sampling)

DS = Downs syndrom

FMF = Fetal Medicine Foundation

hCG = Humant koriongonadotropin

NT = Nuchal translucency, engelsk term för nackupplarning

Kompetens hos undersökare	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
FMF-certifiering	Downs syndrom Trisomi 18	Prevalens DS: 7,4/1 000 Sensitivitet DS: 85% Sensitivitet trisomi 18: 89% Falskt positiva: 9,4% "Success rate": 99,96%	Högt
FMF-certifiering	Downs syndrom Kromosom- avvikelse	Prevalens DS: 5,4/1 000 Sensitivitet DS: 84% Sensitivitet kromo- somavvikelse: 89% Falskt positiva: 6,6% "Success rate": 100%	Medelhögt
FMF-certifiering	Downs syndrom Kromosom- avvikelse	Prevalens DS: 1,7/1 000 Sensitivitet DS: 91% Sensitivitet kromo- somavvikelse: 64% Falskt positiva: 2,1% "Success rate": 97,5%	Medelhögt Kombination av nack- upplärning + serum bättre än nackupp- klärning och serum var för sig

Tabell 3.1.6.2 Kombinerat test i första trimestern – diagnostiska studier.
Systematisk översikt.

Författare År Referens Land	Informations- källor	Inklusions- kriterier	Antal studier, studietyp	Syfte med studien
Framarin 2003 [10] Kanada	Medline, t o m december 2001 Cochrane Library Referenslistor granskade	Prenatal diagnostik av Downs syndrom och annan kromo- somavvikelse i första tri- mestern med serummarkö- rer, nackupp- klarning och kombinerat test samt integrerat test	6 prospektiva 5 retrospektiva	Att utvärdera upptäckt och antal falskt positiva med kombinerat test av Downs syndrom och annan kromo- somavvikelse

hCG = Humant koriongonadotropin

NT = Nuchal translucency, engelsk term för nackuppklarning

PAPP-A = Pregnancy Associated Plasma Protein A

Population	Test	Referensstandard	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Högrisk: 3 studier Oselektat/ blandat: 3 studier Graviditets- vecka: 10–14 Moderns ålder: Anges ej Antal foster: 18 409	Ultraljud Nackupp- klarning hCG PAPP-A	Foster- vattenprov Moderkaks- prov Kromo- somanalys Kliniskt utfall	Downs syndrom Kromo- soma- vikelse	Sensitivitet 76–100% med 5% falskt posi- tiva	Medelhögt

Referenser

1. Avgidou K, Papageorgiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30 564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1761-7.
2. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20: 219-25.
3. Bussi eres L, Rozenberg P, Bault JP, Ville Y. [First trimester Down syndrome screening program using nuchal translucency and maternal serum markers: the Echo PAPP-A.78 study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;33:S61-6.
4. Centini G, Rosignoli L, Scarinci R, Faldini E, Morra C, Petraglia F. Re-evaluation of risk for Down syndrome by means of the combined test in pregnant women of 35 years or more. *Prenat Diagn* 2005;25: 133-6.
5. Christiansen M, Olesen Larsen S. An increase in cost-effectiveness of first trimester maternal screening programmes for fetal chromosome anomalies is obtained by contingent testing. *Prenat Diagn* 2002;22: 482-6.
6. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002; 109:667-76.
7. Cuckle HS, van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1999;19:505-12.
8. De Biasio P, Siccardi M, Volpe G, Famularo L, Santi F, Canini S. First-trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free beta-hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy- the combined test. *Prenat Diagn* 1999;19:360-3.
9. Dunstan FD, Nix AB. Screening for Down's syndrome: the effect of test date on the detection rate. *Ann Clin Biochem* 1998;35:57-61.
10. Framarin A. First-trimester prenatal screening for Down syndrome and other aneuploidies. Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sant e (AETMIS). Canada 2003:1-81.
11. Hadlow NC, Hewitt BG, Dickinson JE, Jacoby P, Bower C. Community-based screening for Down's Syndrome in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry. *BJOG* 2005;112: 1561-4.
12. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW, Jr, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* 2000;96: 207-13.
13. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R,

- et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2001-11.
14. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999;19:142-5.
15. Muller F, Benattar C, Audibert F, Roussel N, Dreux S, Cuckle H. First-trimester screening for Down syndrome in France combining fetal nuchal translucency measurement and biochemical markers. *Prenat Diagn* 2003;23:833-6.
16. Nicolaides KH, Spencer K, Avidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-6.
17. Niemimaa M, Suonpaa M, Perheentupa A, Seppala M, Heinonen S, Laitinen P, et al. Evaluation of first trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:404-8.
18. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Hofinger D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4 939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2002;22:211-5.
19. Scott F, Peters H, Bonifacio M, McLennan A, Boogert A, Kesby G, et al. Prospective evaluation of a first trimester screening program for Down syndrome and other chromosomal abnormalities using maternal age, nuchal translucency and biochemistry in an Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:205-9.
20. Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *BJOG* 2000;107:1271-5.
21. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG* 2003;110:281-6.
22. Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Brogan K, Cameron AD, Connor JM. First-trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenat Diagn* 2004;24:774-80.
23. Tsai MS, Huang YY, Hwa KY, Cheng CC, Lee FK. Combined measurement of fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-hCG, and pregnancy-associated plasma protein A for first-trimester Down's syndrome screening. *J Formos Med Assoc* 2001;100:319-25.
24. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *Health Technology Assessment* 1998;2:1-112.
25. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 2003;10: 56-104.

26. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349:1405-13.
27. Wöjdemann KR, Shalmi AC, Christiansen M, Larsen SO, Sundberg K, Brocks V, et al. Improved first-trimester Down syndrome screening performance by lowering the false-positive rate: a prospective study of 9 941 low-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25: 227-33.
28. von Kaisenberg CS, Gasiorek-Wiens A, Bielicki M, Bahlmann F, Meyberg H, Kossakiewicz A, et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum biochemistry at 11–14 weeks: a German multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12:89-94.

3.1.7 Genetisk diagnostik med snabb FISH och QF-PCR

Slutsatser

- Snabb FISH-analys har ungefär samma höga träffsäkerhet som en kromosomanalys för fosterdiagnostik av numeriska kromosomavvikelser som rör kromosom 13, 18, 21 samt könskromosomer. Analys-tid är 1–2 dagar. (Evidensstyrka 1)
- QF-PCR har ungefär samma höga träffsäkerhet som en kromosom-analys för fosterdiagnostik av numeriska kromosomavvikelser som rör kromosom 13, 18, 21 samt könskromosomer. Analystid är 1–2 dagar. (Evidensstyrka 1)
- Det finns en kvarvarande sannolikhet för kromosomavvikelse när såväl snabb FISH-analys eller QF-PCR utförs vid fosterdiagnostik och analysen är normal (Evidensstyrka 1). Denna risk är beroende på indikation för fosterdiagnostik.
- Snabb FISH för numeriska kromosomavvikelser skulle kunna användas ensamt för en riktad frågeställning. Detsamma gäller för QF-PCR. Fördelen med QF-PCR är att metoden kräver en mindre mängd fosterceller och är mindre arbetskrävande än FISH. (Evidensstyrka 1)

Bakgrund

Årligen analyseras cirka 8 000 fostervattenprov och moderkaksprov i Sverige i syfte att fastställa om fostret har en allvarlig kromosomavvikelse eller inte. Sannolikheten att fostret har Downs syndrom eller vissa andra kromosomavvikelser ökar med stigande ålder hos modern. Flertalet av dessa prov, cirka 6 000, görs pga ökad reproduktiv ålder hos modern (35 år eller äldre). Av övriga 2 000 undersökningar görs hälften pga oro (<35 år) och hälften pga en känd ökad risk för monogen sjukdom, nedärvd kromosomavvikelse eller missbildningar upptäckta vid

ultraljudsundersökning. Andelen kromosomavvikelser med moderns ålder som indikation för invasivt prov är relativt lågt och i över 98 procent av analyserna finner man en normal kromosomuppsättning. Säkerheten av cytogenetiska och molekylär-cytogenetiska analysmetoder på fosterceller samt den metodutveckling för fosterdiagnostik som pågår inom klinisk genetik kommer att särskilt beröras här.

Frågeställningar

- Vilken träffsäkerhet har fosterdiagnostik som använder interfasa (snabb) fluorescent in situ hybridisering (FISH)-analys för numeriska kromosomavvikelser?
- Vilken träffsäkerhet har fosterdiagnostik som använder kvantitativ fluorescent polymeraskedjereaktion-analys (QF-PCR-analys) för numeriska kromosomavvikelser?
- Vad är den kvarvarande sannolikheten för en kliniskt signifikant kromosomavvikelse om QF-PCR eller snabb FISH-analys görs istället för en fullständig kromosomanalys?

Metod

Strategin för litteratursökning framgår i Kapitel 2. Vidare granskades referenslistor i översiktsartiklar för eventuellt ytterligare studier.

Resultat

Kromosomanalys av fostervattenprov

Kromosomanalys på odlade fostervattenceller utgör referensmetoden vid invasiv fosterdiagnostik för kromosomavvikelser. Denna analys har en mycket hög diagnostisk träffsäkerhet på 99,4–99,8 procent [2] och tar cirka 10 dagar till 2 veckor främst pga behov av cellodling.

Maternell cellkontaminering har regelbundet observerats i fostervattenprov från graviditeter särskilt där moderkakan ligger i framväggen [8].

Förekomst av maternella celler anses därför härstamma från stickblödningsprov vid provtagning [8]. Vid en stor europeisk multicenterstudie av fostervattenprov var frekvensen av maternell cellkontaminering i genomsnitt 0,17 procent (79/45 806) med en stor variation bland de olika centra (variationsvidd 0–1,37 procent) tydande på tekniska faktorer [9]. Maternell cellkontaminering leder sällan till något diagnostiskt problem när den upptäcks vid cellanalys, men om en överväxt av dessa celler sker vid en cellodling kan det leda till en felbedömning av fostrets kön och kromosomuppsättning. Fel könsangivelse efter ett fostervattenprov inträffar i genomsnitt i 0,11 procent (40/36 718; variationsvidd 0–1,5 procent) [9]. Denna frekvens torde ligga lägre idag pga bruk av för fostercelltillväxt mer selektiva cellodlingsmedier.

Ett annat diagnostiskt problem är förekomst av mosaicism, dvs celler med olika kromosomuppsättningar i samma prov. Frekvensen av mosaicism vid fostervattenprov har funnits vara 0,10–0,3 procent i stora studier [9, 24,55]. Analys av annan fostervävnad är ibland nödvändig för att säkerställa diagnosen. Vanligen tas då ett fetalt blodprov (cordocentes) från navelsträngsvenen, vilket innebär en missfallrisk på ungefär 1 procent [8].

Kromosomanalys av moderkaksprov

Kromosomanalys på odlade moderkaksceller (korionvilli) har också visat en mycket stor träffsäkerhet på 97,5–99,6 procent [21,26,32,41]. Emellertid utgör mosaicism i enbart moderkakan ("confined placental mosaicism", "chorionic mosaicism") och inte hos fostret en komplicerande faktor i ungefär 1 procent av moderkaksproven [21]. Detta kräver vanligen kontroll med ett fostervattenprov och i sällsynta fall genom ett fetalt blodprov. Ett annat problem är risken för maternell cellkontaminering som pga anatomiska förhållanden är högre vid ett moderkaksprov än vid ett fostervattenprov. I praktiken utgör detta sällan något problem när provtagare har stor erfarenhet av moderkaksprov och laboratoriet har stor vana att hantera dessa prov (provrensning under dissektionsmikroskop) [21].

Interfas (snabb) FISH-analys för numeriska kromosomavvikelser

Förekomst av en numerisk kromosomavvikelse (t ex trisomi 21) i ett fosterprov kan idag analyseras färdigt inom 1–2 arbetsdagar med hjälp av FISH-teknik (fluorescent *in situ* hybridisering) på vilande celler, dvs celler som är i interfas av cellcykeln (fostervatten- eller moderkaks-celler). Det finns då inget behov av långvarig cellodling (10–14 dagar), vilket är fallet vid sedvanlig kromosomanalys. Vanligen undersöker man om det föreligger ett normalt antal kromosom 13, 18, 21 samt könskromosomer eftersom dessa kromosomer svarar för majoriteten av numeriska kromosomavvikelser i en riskpopulation såsom den som identifieras pga moderns ålder. Analysen kan även användas för att enbart besvara en riktad fråga (t ex enbart trisomi 21).

Vi har identifierat 16 studier där snabb FISH utfördes med kommersiellt tillgängliga DNA-sonder för kromosom 13, 18, 21 samt könskromosomer. Testegenskaper ("test performance") för snabb FISH-analys för numeriska avvikelser bland dessa kromosomer framgår av studier listade i Tabell 3.1.7.1 där en fullständig kromosomanalys också utförts på samma fostervattenprov eller moderkaksprov. Sensitiviteten är mycket hög liksom specificiteten, i genomsnitt 97,1 procent (variationsvidd 83–100 procent) respektive 99,85 procent (variationsvidd 98–100 procent), medan antal falskt negativa eller falskt positiva är ytterst lågt.

QF-PCR-analys för numeriska kromosomavvikelser

En alternativ teknik med samma ändamål som snabb FISH utgörs av kvantitativ fluorescent polymeraskedjereaktion (QF-PCR) på moderkaks- eller fostervattenceller med DNA-sonder för kromosom 13, 18, 21 samt könskromosomer. Svarstid ligger inom 1–2 arbetsdagar.

Vi har identifierat 13 studier där QF-PCR utfördes jämsides med en fullständig kromosomanalys (Tabell 3.1.7.2). Olika antal och olika DNA-markörer har använts under åren då kommersiella QF-PCR-kit endast nyligen blivit tillgängliga. Sensitivitet för numeriska avvikelser för kromosom 13, 18, 21 samt könskromosomer var hög, i genomsnitt 99,2 procent och var 100 procent i de två centra med den största erfarenhe-

ten [13,36]. Några numeriska könskromosomavvikelser missades (falskt negativa) när metoden började tillämpas kliniskt i slutet av 1990-talet, dock visar ingen serie efter 2001 någon feldiagnos för numeriska könskromosomavvikelser utan mosaicism, i takt med ökande antal använda DNA-markörer (Short-tandem repeats, mikrosatelliter) per kromosom. Falskt positiva har inte heller rapporterats i serier efter 2004.

Andra analysmetoder för kromosomanalys

En alternativ metod för snabb fosterdiagnostik (1–2 arbetsdagar) av numeriska avvikelser som rör kromosom 13, 18, 21 samt könskromosomer är ”multiple ligation-dependent probe amplification” (MLPA) [46]. Erfarenhet av metoden i klinisk tillämpning är dock fortfarande begränsad [19,22]. Metoden har i flera avseende samma begränsningar som gäller för QF-PCR. I ett längre perspektiv kommer sannolikt ”microarray”-teknologier att användas [42].

Diskussion

Fördelen med dessa snabba analysmetoder är att de ger ett svar inom 1–2 dagar. QF-PCR är mindre arbetskrävande på laboratoriet än såväl kromosomanalys som snabb FISH-analys. QF-PCR är därför betydligt billigare än dessa två metoder i synnerhet vid stor omsättning av provmängd.

Såväl snabb FISH-analys som QF-PCR-analys för de vanligaste förekommande kromosomavvikelser vid fostervattenprov och moderkaksprov har en inbyggd gemensam begränsning i det att de i allmänhet inte kan upptäcka strukturella kromosomavvikelser. Dessa är ovanligt förekommande men kan leda till allvarliga skador hos fostret.

Det finns en kvarstående sannolikhet för kromosomavvikelse vid normalt utfall av snabb FISH respektive QF-PCR vid fosterdiagnostik. I en metaanalys fann man att ungefär 0,9 procent av alla genetiska fosterprover (fostervattenprov och moderkaksprov) uppvisar en kromosomavvikelse som inte upptäcks av snabb FISH eller QF-PCR och i 0,4 procent av alla fosterprov förväntas denna kromosomavvikelse ha klinisk

betydelse (Tabell 3.1.7.3) [27]. Dessa siffror är i stor överenskommelse med en sammanställning från 23 genetiska laboratorier i Storbritannien, där ungefär 1 procent (1 333/111 510) av alla fosterprov förväntades ha en kromosomavvikelse som inte upptäckts av snabb FISH eller QF-PCR, medan 0,4 procent (445/111 510) av alla prov skulle ha en kromosomavvikelse av klinisk betydelse som inte upptäckts [10].

Eftersom frekvensen av kromosomavvikelser är beroende på indikation för själva provtagningen är det svårt att för närvarande skatta den kvarvarande sannolikheten för en kromosomavvikelse av klinisk signifikans vid normal snabb FISH eller QF-PCR vid de olika indikationerna för invasivt prov eftersom för få studier finns med dessa frågeställningar [1]. I en studie som omfattade 32 674 fostervattenprov eller moderkaksprov utförda vid de fyra regionala genetiska avdelningarna i London angavs en kvarvarande risk på 1/1 659 (0,06 procent) – 1/833 (0,12 procent) om QF-PCR eller snabb FISH hade gjorts bland kvinnor som genomgick ett invasivt prov främst pga en ökad risk för Downs syndrom [36]. Nyligen har en analys gjorts av 17 446 korionvillibiopsier utförda pga ökad nackupplärning vid screening i graviditetsvecka 11–13 i London [12]. Om enbart QF-PCR hade utförts hade man kunnat diagnostisera 97,9 procent av alla kromosomavvikelserna. Om man istället hade utförts en kromosomanalys enbart om nackupplärningen var minst 4 mm och QF-PCR annars, skulle 99,0 procent av alla kromosomavvikelser ha upptäckts och endast 10,1 procent av fallen behövt en fullständig kromosomanalys. Kostnaderna hade då varit 60 procent lägre än om alla korionvillibiopsier hade genomgått en kromosomanalys. I detta sammanhang är det av vikt att påpeka igen att kromosomanalys på korionvillibiopsi har en träffsäkerhet på 97,5–99,6 procent, se detta avsnitt i början av detta kapitel.

Kromosomanalys på odlade fostervatten- och moderkaksceller har en stor diagnostisk träffsäkerhet och metoden används därför rutinmässigt vid samtliga kliniskt genetiska avdelningar i Sverige och de flesta genetiska laboratorier utomlands där fosterdiagnostik utförs. Det finns ett önskemål från alla parter om snabbt svar vid fosterdiagnostik och snabb FISH samt QF-PCR-analys på fostervatten- eller moderkaksceller tillåter ett svar på 1–2 dagar för de vanligaste numeriska kromosomavvikelserna

(trisomi 21, trisomi 18, trisomi 13 och numeriska könskromosomavvikelser). För snabba svar har QF-PCR fördelar jämfört med snabb FISH (mindre arbetskrävande, mycket billigare metod). Båda metoderna har dock begränsningar i det att de inte förmår upptäcka alla kromosomavvikelser av klinisk relevans. Det är då viktigt att patienten är väl informerad om begränsningarna om hon föredrar dessa analysmetoder.

Kunskapsluckor

Frekvens av kromosomavvikelser som inte upptäcks av snabb FISH, QF-PCR eller MLPA vid olika indikationer för fosterdiagnostik av kromosomavvikelser.

Tabell 3.1.7.1 Testegenskaper ("test performance") för snabb FISH-analys vid fosterdiagnostik av numeriska avvikelser för kromosom 13, 18, 21 samt könskromosomer.

Författare År Referens Land	Studietyp	Population	Antal	Misslyckad eller icke- informativ analys %
Jalal 1998 [25] USA	Kohort	Högrisk	310	0,6
D'Alton 1997 [15] USA	Kohort	Högrisk	315	19,4
Aviram- Goldring 1999 [4] Israel	Kohort	Högrisk	30	0
Eiben 1999 [16] Tyskland	Kohort	Högrisk	3 280	5,7
Bink 2000 [6] Tyskland	Kohort	Högrisk	1 126	16
Bryndorf 2000 [7] Danmark	Kohort	Högrisk	463	1
Feldman 2000 [18] USA	Kohort	Högrisk	301	0
Marguerat 2000 [34] Schweiz	Kohort	Högrisk	199	0

Sensitivitet %	Specificitet %	Antal FN	Antal FP	Bevisvärde
100 (44/44)	100	0	0	Högt
100 (21/21)	100	0	0	Högt
100 (7/7)	100	0	0	Högt
100 (153/153)	100	0	0	Högt
96,4 (27/28)	100	1	0	Högt
83 (29/35)	100	2	0	Högt
100 (32/32)	100	0	0	Högt
83,3 (5/6)	100	1	0	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.7.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp	Population	Antal	Misslyckad eller icke- informativ analys %
Pergament 2000 [37] USA	Kohort	Högrisk	2 336	0
Thilaganathan 2000 [49] Storbritannien	Kohort	Högrisk	3 202	0,1
Ulmer 2000 [50] Tyskland	Kohort	Högrisk	230	5,2
Cheong Leung 2001 [11] Kanada	Kohort	Högrisk	309	6
Sawa 2001 [44] Japan	Kohort	Högrisk	1 525	4,9
Tepperberg 2001 [47] USA	Kohort	Högrisk	5 348	2,8
Weremowicz 2001 [51] USA	Kohort	Högrisk	911	3
Luquet 2002 [33] Frankrike	Kohort	Högrisk	2 000	1,6

FN = Falskt negativa

FP = Falskt positiva

Sensitivitet %	Specificitet %	Antal FN	Antal FP	Bevisvärde
100 (87/87)	100	0	0	Högt
99 (93/94)	99,9	1	1	Högt
100 (34/34)	100	0	0	Högt
100 (50/50)	100	0	0	Högt
100 (76/76)	100	0	0	Högt
99,6 (570/572)	99,98	2	1	Högt
94 (75/80)	98	5	1	Högt
98,5 (204/207)	99,8	3	1	Högt

Tabell 3.1.7.2 Sensitivitet av QF-PCR jämfört med kromosomanalys för numeriska avvikelser för kromosom 13, 18, 21 samt könskromosomer vid fosterdiagnostik.

Författare År Referens	Antal analyser	Antal fostervattenprov	Antal moderkaksprov
Verma 1998 [52]	2 139	2 139	
Pertl 1999 [38]	247		247
Pertl 1999 [39]	52	52	
Schmidt 2000 [45]	662	662	
Levett 2001 [30]	5 000	5 000	
Voglino 2002 [54]	1 653	1 302	61
Bili 2002 [5]	1 084	1 020	64
Leung 2003 [28]	235	235	

Antal fosterblod	Antal avbrytande	Kromosom/ Antal markörer	Sensitivitet	Bevisvärde
		21/2–3	32/33	Högt
		21/4 13/2 18/3	15/15 1/1 4/5	Högt
		21/4 13/3 18/3 XY/3	2/2 0/0 3/3 0/3	Högt
		21/3 13/3 18/3 XY/3	5/5 0/0 4/5 5/5	Högt
		21/6 13/6 18/6 X/5, Y/2	57/57 8/8 17/17 16/20	Högt
10	280	21 13 18 XY	110/110 15/15 40/40 25/25	Högt
		21/5 13/5 18/5 XY/3	11/13 3/3 4/5 1/1	Högt
		21 13 18 XY	24/24 6/6 26/26 1/1	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.7.2 fortsättning

Författare År Referens	Antal analyser	Antal fostervattenprov	Antal moderkaksprov
Curcio 2004 [14]	1 277	996	281
Andonova 2004 [3]	472	426	34
Quaife 2004 [40]	1 115		
Cirigliano 2004 [13]	18 000	16 746	625
Ogilvie 2005 [35]	9 080	Ej angiven	Ej angiven
Total	40 816	28 578	1 312

Antal fosterblod	Antal avbrytande	Kromosom/ Antal markörer	Sensitivitet	Bevisvärde
		21/4 13/3 18/3 XY/5	26/26 2/2 8/8 6/6	Högt
	12	21/4 18/2	8/8 4/4	Högt
		21/4 13/4 18/4 XY/4	11/11 6/6 6/6 13/13	
123		13/4 18/5 21/6 XY/8	61/61 162/162 344/344 224/225	Högt
Ej angiven	Ej angiven	21/2-4 13/2-4 18/2-4	333/333 54/54 130/130	Högt
133	292		1 824/1 838 (99,2%)	

Tabell 3.1.7.3 Studier som försökt skatta den kvarvarande sannolikheten för en kliniskt signifikant kromosomavvikelse när QF-PCR eller snabb FISH-analys är normala vid fosterdiagnostik. Samtliga studier har högt bevisvärde då en fullständig kromosomanalys (referensmetod) har utförts på samtliga invasiva prov. Modifierad efter Leung och Lao 2005 [27].

Författare År Referens Land	Total	Konkordant normal	Konkordant avvikelser
Evans a) 1999 [17] USA, Storbritannien, Schweiz, Sverige	146 128	141 965	2 889
Thilaganathan 2000 [49] Storbritannien	3 200	3 088	93
Thein a) 2000 [48] Storbritannien	1 687	1 576	97
Lewin a) 2000 [31] Frankrike	27 407	26 268	818
Ryall a) 2001 [43] Australien	3 380	3 251	104
Cheong Leung 2001 [11] Kanada	294	234	50
Witters 2002 [53] Belgien	5 036	4 853	125

Diskordant (falskt negativa)			Diskordant (falskt positiva)
S	S ej angiven	NS	
	1 274		0
5		13	1
7		7	0
99		222	0
6		19	0
9		1	0
9		49	0

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.1.7.3 fortsättning

Författare År Referens Land	Total	Konkordant normal	Konkordant avvikelser
Leung a) 2003 [28] Hong Kong	1 526	1 461	61
Homer a) 2003 [23] USA	21 609	20 860	524
Grimshaw 2003 [20] Storbritannien	3 764	3 666	86
Leung a) 2004 [29] Storbritannien	1 548	1 466	60
Cirigliano 2004 [13] Spanien, Italien	17 917	17 129	732
Total	233 496	225 817 (96,7%)	5 639 (2,4%)

a) Om QF-PCR eller snabb FISH hade utförts.

Diskordant = QF-PCR eller snabb FISH ej överensstämmande med kromosomanalys;

Konkordant = QF-PCR eller snabb FISH överensstämmande med kromosomanalys;

NS = Kliniskt icke-signifikant kromosomavvikelse som definierades av författarna;

S = Kliniskt signifikant

Diskordant (falskt negativa)			Diskordant (falskt positiva)
S	S ej angiven	NS	
2		2	0
145		80	0
	12		0
13		9	0
	56		
	2 039 (0,9%)		1 (0,00)
295 (0,4%)		402 (0,5%)	

Referenser

1. SBU Alert. QF-PCR för bestämning av kromosomavvikelser hos foster. Version 2. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. <http://www.sbu.se>.
2. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy. *JAMA* 1976;236:1471-6.
3. Andonova S, Vazharova R, Dimitrova V, Mazneikova V, Toncheva D, Kremensky I. Introduction of the QF-PCR analysis for the purposes of prenatal diagnosis in Bulgaria – estimation of applicability of 6 STR markers on chromosomes 21 and 18. *Prenat Diagn* 2004;24:202-8.
4. Aviram-Goldring A, Daniely M, Dorf H, Chaki R, Goldman B, Barkai G. Use of interphase fluorescence in situ hybridization in third trimester fetuses with anomalies and growth retardation. *Am J Med Genet* 1999;87:203-6.
5. Bili C, Divane A, Apeessos A, Konstantinos T, Apostolos A, Ioannis B, et al. Prenatal diagnosis of common aneuploidies using quantitative fluorescent PCR. *Prenat Diagn* 2002;22:360-5.
6. Bink K, Pauer HU, Bartels I. [Interphase FISH test as a rapid test for trisomies in amniotic fluid – results of a prospective study]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2000;204: 8-13.
7. Bryndorf T, Lundsteen C, Lamb A, Christensen B, Philip J. Rapid prenatal diagnosis of chromosome aneuploidies by interphase fluorescence in situ hybridization: a one-year clinical experience with high-risk and urgent fetal and postnatal samples. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:8-14.
8. Bui TD, Deprest JA, Jauniaux E, Wilson RD. Current perspectives and new developments in ultrasound guided invasive procedures for prenatal diagnosis and therapy. In: Jaffe R, Bui T-H, editors. *Textbook of fetal ultrasound*. New York & London: The Parthenon Publishing Group; 1999. p 259-86.
9. Bui TH, Iselius L, Lindsten J. European collaborative study on prenatal diagnosis: mosaicism, pseudomosaicism and single abnormal cells in amniotic fluid cell cultures. *Prenat Diagn* 1984;4 Spec No:145-62.
10. Caine A, Maltby AE, Parkin CA, Waters JJ, Crolla JA. Prenatal detection of Down's syndrome by rapid aneuploidy testing for chromosomes 13, 18, and 21 by FISH or PCR without a full karyotype: a cytogenetic risk assessment. *Lancet* 2005; 366:123-8.
11. Cheong Leung W, Chitayat D, Seaward G, Windrim R, Ryan G, Barrett J, et al. Role of amniotic fluid interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis in patient management. *Prenat Diagn* 2001;21:327-32.
12. Chitty LS, Kagan KO, Molina FS, Waters JJ, Nicolaidis KH. Fetal nuchal translucency scan and early prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities by rapid aneuploidy screening: observational study. *Bmj* 2006;332:452-5.
13. Cirigliano V, Voglino G, Canadas MP, Marongiu A, Ejarque M, Ordonez E, et

- al. Rapid prenatal diagnosis of common chromosome aneuploidies by QF-PCR. Assessment on 18,000 consecutive clinical samples. *Mol Hum Reprod* 2004;10: 839-46.
14. Curcio C, Coviello DA, Calderone C, Kustermann A, Pardi G, Travi M. QF-PCR: a rapid prenatal detection of common chromosomes aneuploidies. Munich, Abstracts of European Society of Human Genetics Conference; 2004.
15. D'Alton ME, Malone FD, Chelmow D, Ward BE, Bianchi DW. Defining the role of fluorescence in situ hybridization on uncultured amniocytes for prenatal diagnosis of aneuploidies. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:769-74; discussion 774-6.
16. Eiben B, Trawicki W, Hammans W, Goebel R, Pruggmayer M, Epplen JT. Rapid prenatal diagnosis of aneuploidies in uncultured amniocytes by fluorescence in situ hybridization. Evaluation of >3,000 cases. *Fetal Diagn Ther* 1999;14:193-7.
17. Evans MI, Henry GP, Miller WA, Bui TH, Snidjers RJ, Wapner RJ, et al. International, collaborative assessment of 146,000 prenatal karyotypes: expected limitations if only chromosome-specific probes and fluorescent in-situ hybridization are used. *Hum Reprod* 1999;14:1213-6.
18. Feldman B, Ebrahim SA, Hazan SL, Gyi K, Johnson MP, Johnson A, et al. Routine prenatal diagnosis of aneuploidy by FISH studies in high-risk pregnancies. *Am J Med Genet* 2000;90:233-8.
19. Gerdes T, Kirchhoff M, Lind AM, Larsen GV, Schwartz M, Lundsteen C. Computer-assisted prenatal aneuploidy screening for chromosome 13, 18, 21, X and Y based on multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Eur J Hum Genet* 2005;13:171-5.
20. Grimshaw GM, Szczepura A, Hulten M, MacDonald F, Nevin NC, Sutton F, et al. Evaluation of molecular tests for prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. *Health Technol Assess* 2003;7:1-146.
21. Hahnemann JM, Vejerslev LO. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS) – diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centres contributing to EUCROMIC 1986–1992. *Prenat Diagn* 1997;17:801-20.
22. Hochstenbach R, Meijer J, van de Brug J, Vossebeld-Hoff I, Jansen R, van der Luijt RB, et al. Rapid detection of chromosomal aneuploidies in uncultured amniocytes by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Prenat Diagn* 2005;25:1032-9.
23. Homer J, Bhatt S, Huang B, Thangavelu M. Residual risk for cytogenetic abnormalities after prenatal diagnosis by interphase fluorescence in situ hybridization (FISH). *Prenat Diagn* 2003;23: 566-71.
24. Hsu LY, Perlis TE. United States survey on chromosome mosaicism and pseudomosaicism in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 1984;4 Spec No:97-130.
25. Jalal SM, Law ME, Carlson RO, Dewald GW. Prenatal detection of aneuploidy by directly labeled multicolored probes and interphase fluorescence in situ hybridization. *Mayo Clin Proc* 1998;73: 132-7.

26. Ledbetter DH, Zachary JM, Simpson JL, Golbus MS, Pergament E, Jackson L, et al. Cytogenetic results from the U.S. Collaborative Study on CVS. *Prenat Diagn* 1992;12:317-45.
27. Leung WC, Lao TT. Rapid aneuploidy testing, traditional karyotyping, or both? *Lancet* 2005;366:97-8.
28. Leung WC, Lau ET, Lao TT, Tang MH. Can amnio-polymerase chain reaction alone replace conventional cytogenetic study for women with positive biochemical screening for fetal Down syndrome? *Obstet Gynecol* 2003;101:856-61.
29. Leung WC, Waters JJ, Chitty L. Prenatal diagnosis by rapid aneuploidy detection and karyotyping: a prospective study of the role of ultrasound in 1589 second-trimester amniocenteses. *Prenat Diagn* 2004;24:790-5.
30. Levett LJ, Liddle S, Meredith R. A large-scale evaluation of amnio-PCR for the rapid prenatal diagnosis of fetal trisomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:115-8.
31. Lewin P, Kleinfinger P, Bazin A, Mossafa H, Szpiro-Tapia S. Defining the efficiency of fluorescence in situ hybridization on uncultured amniocytes on a retrospective cohort of 27 407 prenatal diagnoses. *Prenat Diagn* 2000;20:1-6.
32. Lippman A, Tomkins DJ, Shime J, Hamerton JL. Canadian multicentre randomized clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. Final report. *Prenat Diagn* 1992;12:385-408.
33. Luquet I, Mugneret F, Athis PD, Nadal N, Favre B, Abel C, et al. French multi-centric study of 2 000 amniotic fluid interphase FISH analyses from high-risk pregnancies and review of the literature. *Ann Genet* 2002;45:77-88.
34. Marguerat P, Gaide AC, Thonney F, Schorderet D. [Quick prenatal diagnosis using FISH in the analysis of non-cultured amniotic fluid cells]. *Rev Med Suisse Romande* 2000;120:401-7.
35. Ogilvie CM, Donaghue C, Fox SP, Docherty Z, Mann K. Rapid prenatal diagnosis of aneuploidy using quantitative fluorescence-PCR (QF-PCR). *J Histochem Cytochem* 2005;53:285-8.
36. Ogilvie CM, Lashwood A, Chitty L, Waters JJ, Scriven PN, Flinter F. The future of prenatal diagnosis: rapid testing or full karyotype? An audit of chromosome abnormalities and pregnancy outcomes for women referred for Down's Syndrome testing. *BJOG* 2005;112:1369-75.
37. Pergament E, Chen PX, Thangavelu M, Fiddler M. The clinical application of interphase FISH in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2000;20:215-20.
38. Pertl B, Kopp S, Kroisel PM, Tului L, Brambati B, Adinolfi M. Rapid detection of chromosome aneuploidies by quantitative fluorescence PCR: first application on 247 chorionic villus samples. *J Med Genet* 1999;36:300-3.
39. Pertl B, Pieber D, Lercher-Hartlieb A, Orescovic I, Haeusler M, Winter R, et al. Rapid prenatal diagnosis of aneuploidy by quantitative fluorescent PCR on fetal samples from mothers at high risk for chromosome disorders. *Mol Hum Reprod* 1999;5:1176-9.
40. Quaife R, Wong LF, Tan SY, Chua WY, Lim SS, Hammersley CJ, et al. QF-PCR-based prenatal detection of

- aneuploidy in a southeast Asian population. *Prenat Diagn* 2004;24:407-13.
41. Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE, de la Cruz FF, Desnick RJ, Golbus MS, et al. The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Engl J Med* 1989;320:609-17.
42. Rickman L, Fiegler H, Shaw-Smith C, Nash R, Cirigliano V, Voglino G, et al. Prenatal detection of unbalanced chromosomal rearrangements by array CGH. *J Med Genet* 2006;43:353-61.
43. Ryall RG, Callen D, Cocciolone R, Duvnjak A, Esca R, Frantzis N, et al. Karyotypes found in the population declared at increased risk of Down syndrome following maternal serum screening. *Prenat Diagn* 2001;21:553-7.
44. Sawa R, Hayashi Z, Tanaka T, Onda T, Hoshi K, Fukada Y, et al. Rapid detection of chromosome aneuploidies by prenatal interphase FISH (fluorescence in situ hybridization) and its clinical utility in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27:41-7.
45. Schmidt W, Jenderny J, Hecher K, Hackeloer BJ, Kerber S, Kochhan L, et al. Detection of aneuploidy in chromosomes X, Y, 13, 18 and 21 by QF-PCR in 662 selected pregnancies at risk. *Mol Hum Reprod* 2000;6:855-60.
46. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002;30:e57.
47. Tepperberg J, Pettenati MJ, Rao PN, Lese CM, Rita D, Wyandt H, et al. Prenatal diagnosis using interphase fluorescence in situ hybridization (FISH): 2-year multicenter retrospective study and review of the literature. *Prenat Diagn* 2001;21:293-301.
48. Thein AT, Abdel-Fattah SA, Kyle PM, Soothill PW. An assessment of the use of interphase FISH with chromosome specific probes as an alternative to cytogenetics in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2000;20:275-80.
49. Thilaganathan B, Sairam S, Ballard T, Peterson C, Meredith R. Effectiveness of prenatal chromosomal analysis using multicolor fluorescent in situ hybridisation. *BJOG* 2000;107:262-6.
50. Ulmer R, Pfeiffer RA, Kollert A, Beinder E. [Diagnosis of aneuploidy with fluorescence in situ hybridization (FISH); value in pregnancies with increased risk for chromosome aberrations]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2000;204:1-7.
51. Weremowicz S, Sandstrom DJ, Morton CC, Niedzwiecki CA, Sandstrom MM, Bieber FR. Fluorescence in situ hybridization (FISH) for rapid detection of aneuploidy: experience in 911 prenatal cases. *Prenat Diagn* 2001;21:262-9.
52. Verma L, Macdonald F, Leedham P, McConachie M, Dhanjal S, Hulten M. Rapid and simple prenatal DNA diagnosis of Down's syndrome. *Lancet* 1998;352:9-12.
53. Witters I, Devriendt K, Legius E, Matthijs G, Van Schoubroeck D, Van Assche FA, et al. Rapid prenatal

diagnosis of trisomy 21 in 5 049 consecutive uncultured amniotic fluid samples by fluorescence in situ hybridisation (FISH). *Prenat Diagn* 2002;22:29-33.

54. Voglino G, Marongiu A, Massobrio M, Campogrande M, Todros T. Rapid

prenatal diagnosis of aneuploidies. *Lancet* 2002;359:442.

55. Worton RG, Stern R. A Canadian collaborative study of mosaicism in amniotic fluid cell cultures. *Prenat Diagn* 1984;4 Spec No:131-44.

3.2 Metoder för att upptäcka strukturella missbildningar

3.2.1 Ultraljudsdiagnostik av medfödda strukturella missbildningar

Slutsatser

- Rapporterade sensitiviteter för upptäckt av missbildningar vid rutin-ultraljudsundersökning vid cirka 18 graviditetsveckor varierar i olika studier mellan 19 och 80 procent och andelen falskt positiva testresultat mellan 0,06 och 0,5 procent (Evidensstyrka 2).
- Rapporterade sensitiviteter för upptäckt av medfödda missbildningar vid rutinultraljudsundersökning vid cirka 12 graviditetsveckor varierar i olika studier mellan 9 och 54 procent och andelen falskt positiva testresultat mellan 0,04 och 0,32 procent (Evidensstyrka 3).
- Sensitiviteten avseende medfödda missbildningar är möjligen lägre om rutinultraljudsundersökning utförs vid 12 istället för vid 18 graviditetsveckor, men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för en säker slutsats.
- Trots att risken teoretiskt torde vara stor att även svåra och allvarliga missbildningar inte skulle kunna upptäckas vid en ultraljudsundersökning som utförs tidigt i graviditeten (t ex pga begränsad upplösning i ultraljudsbilden), så är det möjligt att en ultraljudsundersökning som utförs vid 12 istället för vid 18 graviditetsveckor leder till att dödliga och allvarliga missbildningar upptäcks tidigare. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för en säker slutsats.

Bakgrund

Enligt SBU-rapporten om rutinultraljudsundersökning under graviditet bör alla gravida erbjudas ultraljudsundersökning med granskning av fostrets anatomi i syfte att upptäcka missbildningar [1]. Diagnos före födelsen (prenatal diagnos) av fostermissbildning ger blivande föräldrar möjlighet att avbryta graviditeten om fostret har en dödlig missbildning eller en mycket allvarlig missbildning som kan medföra bestående funktionshinder. Prenatal diagnos innebär också möjlighet att planera optimalt omhändertagande av det nyfödda barnet med syfte att förbättra prognosen (överlevnad, framtida hälsa, livskvalitet) i de fall missbildningen inte är dödlig. Vidare innebär prenatal diagnos en möjlighet till psykologisk förberedelse för blivande föräldrar och sjukvårdspersonal. Med förbättrad ultraljudsteknik har det blivit möjligt att upptäcka fostermissbildningar allt tidigare i graviditeten. Det har också påståtts att ökad nackuppkklarning skulle innebära en ökad risk för fostermissbildningar, framför allt ökad risk för hjärtfel och ovanliga genetiska syndrom.

I detta kapitel redogör vi för upptäcktsfrekvens av fostermissbildningar och andel falskt positiva testresultat vid rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Hjärtmissbildningar ingår i redogörelsen, men screening för w avhandlas också separat.

Frågeställningar

- Hur stor andel av foster med strukturella missbildningar kan upptäckas vid en rutinultraljudsundersökning utförd vid cirka 18 graviditetsveckor respektive vid cirka 12 graviditetsveckor (sensitivitet), och hur stor andel av foster utan missbildning får felaktigt en missbildningsdiagnos vid en sådan undersökning (andel falskt positiva testresultat motsvarande 1 minus specificitet)?
- Förbättras prognosen (överlevnad, livskvalitet) för barn med medfödda missbildningar om diagnosen ställs före födelsen?

Metod

För rutinultraljud som utförs mitt i graviditeten (vid cirka 18–22 graviditetsveckor) redovisas prospektiva studier med minst medelhögt bevisvärde som publicerats 1998 eller senare. Resultat av studier publicerade före 1998 har redovisats i en annan SBU-rapport [1]. För rutinultraljud som utförts tidigare i graviditeten (vid cirka 11–14 graviditetsveckor) redovisar vi prospektiva studier som publicerats 1992 eller senare. Endast studier med mycket lågt bevisvärde har exkluderats [2,4,5,7,10,11,14,15, 20,28]. Referensstandard är strukturell missbildning diagnostiserad vid obduktion eller vid läkarundersökning/medicinsk utredning av barnet.

Resultat

Vi har funnit fem prospektiva studier publicerade 1998 eller senare med minst medelhögt bevisvärde som inriktar sig på att besvara frågan hur effektivt man vid en rutinultraljudsundersökning utförd vid cirka 18 graviditetsveckor kan upptäcka missbildningar [3,12,22,23,25]. En av dessa studier är en randomiserad kontrollerad studie [23]. I fyra av studierna anges att mindre missbildningar är exkluderade [3,12,22,23]. Resultaten redovisas i Tabell 3.2.1.1a och 3.2.1.1b. Upptäcktsfrekvensen varierar mellan 19 och 80 procent och andelen falskt positiva mellan 0,06 och 0,5 procent. Studien som redovisar 80 procent sensitivitet anger inte om några missbildningar exkluderats, dock är de redovisade missbildningarna alla av allvarlig art [25]. Det är också oklart om den redovisade sensitiviteten gäller total andel prenatalt upptäckta fall eller endast fall upptäckta före 22 graviditetsveckor.

Möjligheten att upptäcka fostermisbildningar vid ultraljudsundersökning som utförs redan vid 11–14 graviditetsveckor redovisas i Tabell 3.2.1.2. Sensitiviteten varierar mellan 9 procent och 54 procent, andelen falskt positiva testresultat är liten.

Endast en randomiserad studie har jämfört upptäcktsfrekvensen av missbildningar av en policy som innebär att rutinultraljudsundersökning utförs vid 12 graviditetsveckor med en annan policy som innebär att rutinultraljudsundersökning utförs vid 18 graviditetsveckor [23]. Upptäcktsfrekvensen före 22 graviditetsveckor för alla missbildningar

var 15 procent i gruppen där rutinundersökningen gjordes vid 12 veckor mot 19 procent när den gjordes vid 18 veckor ($p=0,14$; 95 procent KI för skillnaden -9 procent till $+1$ procent). Om bara dödliga och allvarliga missbildningar inkluderades, var sensitiviteten 30 procent respektive 40 procent ($p=0,06$; 95 procent KI för skillnaden -20 procent till $+0,3$ procent).

Förbättras prognosen för barn som föds med missbildning om diagnosen ställts före förlossningen?

Det finns icke-randomiserade studier som har försökt belysa frågeställningen, men det är svårt att dra slutsatser av sådana studier, eftersom barn som fått sin diagnos före förlossningen sannolikt skiljer sig från barn som fått sin diagnos först efter förlossningen, t ex vad gäller allvarlighetsgraden av missbildningen. De studier som finns visar att kännedom före förlossningen om vissa komplexa hjärtmissbildningar kan förbättra prognosen (överlevnad, hälsotillståndet före operation) för det nyfödda barnet [13,18,27], liksom att kännedom före förlossningen om vidgat njurbäcken (hydronefros) kan förbättra hälsan på lång sikt [17,21]. Enligt andra studier förbättras inte hälsan av kännedom om missbildning, t ex i fall av diafragmabräck eller ryggmärgsbräck [9,19,24].

Diskussion

Quadas tar inte hänsyn till uppföljningens längd eller noggrannhet, vilka båda har stor betydelse när man ska skatta sensitivitet avseende medfödda missbildningar. I vår bedömning av studiernas bevisvärde har vi tagit viss hänsyn till uppföljningens kvalitet – i den mån den har gått att bedöma.

Den rapporterade upptäcktsfrekvensen av missbildningar vid en rutinultraljundsundersökning som görs vid 18–22 graviditetsveckor och vid 12–14 graviditetsveckor är oerhört varierande (19–80 procent respektive 9–54 procent). Dessa varierande upptäcktsfrekvenser behöver inte nödvändigtvis avspegla skillnader i undersökarnas skicklighet eller i apparaturens kvalitet utan kan förklaras av skillnader i definitionen av begreppet missbildning (i några av studierna är begreppet missbildning inte ens definierat) och i uppföljningens kvalitet. Om foster med

kromosomfel ingår är det rimligt att anta att upptäcktsfrekvensen blir högre eftersom dessa foster ofta har flera olika missbildningar, likaså om uppföljningen är ofullständig. En låg förekomst (prevalens) av missbildningar kan betyda att uppföljningen varit ofullständig, vilket ger en falskt hög upptäcktsfrekvens.

Den enda studie som tillåter en jämförelse i upptäcktsfrekvens och andel falskt positiva fynd mellan två olika "screening policies" för fostermissbildningar är den svenska NUPP-studien, som jämför en policy som innebär erbjudande om en rutinultraljudsundersökning vid 12 eller 18 graviditetsveckor [23]. Studien har inte tillräcklig styrka för att kunna upptäcka små skillnader i sensitivitet avseende missbildningar som statistiskt signifikanta, men dess resultat antyder att sensitiviteten sannolikt blir något lägre om rutinultraljudsundersökningen tidigareläggs från 18 till 12 graviditetsveckor. Å andra sidan kan en större andel dödliga och allvarliga missbildningar upptäckas tidigare i graviditeten. Observera att man i den svenska NUPP-studien endast undersöker sensitiviteten avseende missbildningar hos kromosomalt normala foster. Detta gör sannolikt att upptäcktsfrekvensen blir lägre än i en studie där även foster med kromosomfel ingår.

Ett klart svar på frågan om prognosen förbättras för barn som föds med missbildning om diagnosen ställs före förlossningen (vilket innebär att optimalt omhändertagande av det nyfödda barnet kan planeras) kräver en randomiserad studie där utfallet för barn med viss missbildning jämförs mellan gravida kvinnor som genomgått ultraljudsundersökning under graviditet och sådana som inte gjort det. En sådan studie är praktiskt taget omöjlig att genomföra, framför allt därför att man måste inkludera hundratusentals gravida och sedan under mycket lång tid följa upp de barn som fötts med missbildning, men också därför att det av etiska skäl inte är försvarbart att undanhålla gravida ultraljudsundersökning om medicinsk indikation uppstår. En möjlighet vore att randomisera gravida till rutinultraljud eller inte rutinultraljud. Ett sådant upplägg skulle svara på frågan om erbjudande om rutinultraljudsundersökning förbättrar prognosen för barn med medfödd missbildning. En sådan studie skulle endast kunna genomföras i länder som fortfarande inte introducerat erbjudande om rutinultraljud under graviditet.

Kunskapsluckor

Betydelsen av prenatal diagnos för prognosen (överlevnad, framtida hälsa) för barn som föds med olika typer av missbildningar är oklar, men studier som entydigt skulle kunna fastställa betydelsen är praktiskt taget omöjliga att genomföra.

Tabell 3.2.1.1a Prenatal diagnostik av medfödda strukturella missbildningar, RCT.

Författare År Referens Land	Studietyp och tidsperiod	Syfte med studien	Population	Inter- vention	Kontroll
Saltvedt 2006 [23] Sverige	RCT 1999–2002	Att jämföra två modeller av ultraljuds- screening med hänsyn till upptäckt av missbildningar hos foster med normala kromosomer	Oselekterad/ mixad <u>Arm 1:</u> 1:a trimestern 12–14 v. <u>Arm 2:</u> 2:a trimestern 15–20 v Moderns ålder: <u>Arm 1:</u> 30,1±4,9 <u>Arm 2:</u> 30,2±4,9 39 572 gravidi- teter randomi- serade. 36 108 foster inkluderade i analys <u>Arm 1:</u> 18 053 <u>Arm 2:</u> 18 055	Ultraljud vecka 12	Ultraljud vecka 18

RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Mycket god för undersökningar i 2:a trimestern. Osäker beträffande undersökningar i 1:a trimestern	Strukturella missbildningar	<p>Test: 1:a trimestern. Screening Sjukdom: Missbildning Prevalens: 2,1% Sensitivitet: 20% (<22 v 14%) Testpositiva: 0,49% "Success rate": 78%</p> <p>Test: 2:a trimestern. Screening Sjukdom: Missbildning Prevalens: 2,1% Sensitivitet: 25% (<22 v 18%) Testpositiva: 0,96% "Success rate": 95%</p> <p>Test: 1:a trimestern. Screening Sjukdom: Allvarlig/letal missbildning Prevalens: 0,94% Sensitivitet: 39% Testpositiva: 0,49% "Success rate": 78%</p> <p>Test: 2:a trimestern. Screening Sjukdom: Allvarlig/letal missbildning Prevalens: 0,82% Sensitivitet: 48% Testpositiva: 0,96% "Success rate": 95%</p>	Medelhögt Studien utgick från att endast en rutinundersökning under graviditeten ska göras. Den internationellt mest använda modellen med två undersökningar utvärderades inte

Tabell 3.2.1.1b Prenatal diagnostik av medfödda strukturella missbildningar. Övriga studier.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Population	Kompe- tens	Resultat- mått	Gravidi- tetsvecka
Nakling 2005 [22] Norge	Prospektiv kohort 1989–1999	Oselekterad 18 181	Special- utbildade barn- morskor och obstetriker	Strukturell missbildning/ kromosom- fel, indelning enligt RCOG	13–24 medel 18+4
Eurenius 1999 [12] Sverige	Prospektiv kohort 1990–1992	Oselekterad 8 245	Special- utbildade barn- morskor	Strukturell missbildning (kromosom- fel inklude- rade)	15–22
Stefos 1999 [25] Grekland	Prospektiv kohort 1990–1996	Mixad hög och lågrisk/ 7 236	2 erfarna obstetriker	Strukturell missbildning (kromosom- fel inklude- rade)	18–22
Boyd 1998 [3] Storbritannien	Register- studie 1991–1997	Oselekterad 33 376	Anges ej	Strukturell missbildning (kromosom- fel inklude- rade)	18–22

RCOG = Royal College of Obstetricians and Gynecologists

UL = Ultraljud

v = Graviditetsvecka

Ålder (median)	Prevalens missbildade foster	Sensitivitet	Falskt positiva (test-positiva)	Bevisvärde Kommentarer
Anges ej	1,5%	38,7%	0,06% (0,6%)	Medelhögt (högt bevisvärde enligt Quadas, men 3,5% ej uppföljda, barnutfall endast uppföljda 48 tim, vissa ej av barnläkare drar ned) Checklista användes
Anges ej	1,7%	<22 v: 22,1%	0,2% (0,6%)	Högt Ej checklista
Anges ej	2,2%	80,2% (oklart om detta gäller totalt under graviditeten eller vid UL 18–22 v)	0,1% (1,9%)	Medelhögt Oklart om checklista, men ”mycket detaljerad undersökning”. Inga smärre missbildningar rapporterade – exkluderade?
Anges ej	2,2%	<24 v: 50,5% (foster med kromosomavvikelse inkluderade)	0,04% (1,1%)	Medelhögt Anges ej om checklista. Eget register, validerat mot sjukhusens data-system, andra register m m. Oklart om alla undersökta följdes upp

Tabell 3.2.1.2 Effektivitet av screening för fostermisbildningar med rutinultraljud vid 11–14 graviditetsveckor.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Population Antal	Test	Referens- standard	Kompetens
Taipale 2004 [26] Finland	Kohort 1994–1996	Oselekerad n = 4 789 (av 4 856)	TVS v 11–15 (13–14)	Klinisk FU	Medelgod
Chen 2004 [8] Hong Kong	Kohort 1998–2002	≥35 år n = 1 609 (av 1 685)	TAS±TVS v 12–14	Klinisk FU	Mycket hög
Carvalho 2002 [6] Brasilien	Kohort 1995–2000	Uppges oselekerad, men är troligen högrisk. 2 583 gra- vida. Antal foster anges	TAS±TVS v 11–14 Ökad NUPP = FEKO	Klinisk FU	2 specialister i fostermedicin, 5 under specialist- utbildning, 1 specialist i FEKO
Hernadi [16] 1997 Ungern	Kohort 1992–1992	Oselekerad 6% högrisk ingår n = 3 991 (av 4 164)	TVS v 11–14	Klinisk FU	Hög
McAuliffe 2005 [20] Kanada	Kohort 2003–2004	Oselekerat (enkelbörd) n = 300 (av 325)	TAS±TVS v 11–14 vid NUPP- screening	Klinisk FU	God (sonografer)

* Success rate = andel foster där anatomigranskningen kunde utföras på ett tillfredsställande sätt.
FEKO = Fosterekokardiografi; FPR = Falskt positiv frekvens (definierat som 1 minus specificitet);
FU = Follow-up; NUPP = Nackupplarning; TAS = Transabdominell ultraljudsundersökning;
TVS = Transvaginal ultraljudsundersökning; v = Graviditetsvecka;

Resultat-mått	Preva-lens	Sensitivi-tet	Testposi-tiv/ Falskt positiva	*Sucess-rate	Bevisvärde Kommentarer
Upptäckbara missbildningar, troligen ingår kromosomfel	Totalt 1,2% Upp-täckbara 0,7%	18% (6/33)	0,17% FPR: 0,04% (2/4 789)	Anges per organ-system	Medelhögt Svaghet: inkluderar bara "upptäckbara" missbildningar (definition?)
Missbildningar (odefinierat), kromosomfel ingår	1,6%	54% (14/26)	1,2% FPR: 0,32% (5/1 587)	100%?	Medelhögt Oklar uppföljning
Missbildningar (definierat), kromosomfel ingår	4,6%	Totalt 22% (29/130) Allvarlig missbildning 38% (25/66)		100%?	Medelhögt Oklar selektion, bortfall och uppföljning. Räknat upptäckt per foster eller per missbildning?
Missbildningar (odefinierat), kromosomfel ingår	1,7%	52% (35/67)	1,1% FPR: 0,25% (10/3 924)	94%	Medelhögt Nacködem kallas missbildning. Endast allvarliga missbildningar tycks ingå
Alla missbildningar, kromosomfel ingår	2,0%	17% (1/6)	0,7% FPR: 0,33% (1/294)	33% (komplett anatomi-granskning)	Medelhögt 5 av 6 missbildningar var allvarliga

Referenser

1. SBU. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1998. SBU-rapport nr 139.
2. Borruto F, Comparetto C, Acanfora L, Bertini G, Rubaltelli FF. Role of ultrasound evaluation of nuchal translucency in prenatal diagnosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002;29:235-41.
3. Boyd PA, Chamberlain P, Hicks NR. 6-year experience of prenatal diagnosis in an unselected population in Oxford, UK. *Lancet* 1998;352:1577-81.
4. Boyd PA, Wellesley DG, De Walle HE, Tenconi R, Garcia-Minaur S, Zandwijken GR, et al. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. *J Med Screen* 2000;7:169-74.
5. Bullen PJ, Rankin JM, Robson SC. Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1256-62.
6. Carvalho MH, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11–14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn* 2002;22:1-4.
7. Cash C, Set P, Coleman N. The accuracy of antenatal ultrasound in the detection of facial clefts in a low-risk screening population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:432-6.
8. Chen M, Lam YH, Lee CP, Tang MH. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities at 12 to 14 weeks in Hong Kong. *Prenat Diagn* 2004;24:92-7.
9. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics* 2005;116:e356-63.
10. D'Ottavio G, Meir YJ, Rustico MA, Pecile V, Fischer-Tamaro L, Conoscenti G, et al. Screening for fetal anomalies by ultrasound at 14 and 21 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:375-80.
11. Economides DL, Whitlow BJ, Braithwaite JM. Ultrasonography in the detection of fetal anomalies in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:516-23.
12. Eurenus K, Axelsson O, Cnattingius S, Eriksson L, Norsted T. Second trimester ultrasound screening performed by midwives; sensitivity for detection of fetal anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:98-104.
13. Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002;87:67-9.
14. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic

- screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:446-54.
15. Guariglia L, Rosati P. Transvaginal sonographic detection of embryonic-fetal abnormalities in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;96:328-32.
16. Hernadi L, Torocsik M. Screening for fetal anomalies in the 12th week of pregnancy by transvaginal sonography in an unselected population. *Prenat Diagn* 1997;17:753-9.
17. Ismaili K, Hall M, Donner C, Thomas D, Vermeylen D, Avni FE. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:242-6.
18. Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx F. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:311-5.
19. Lewis D, Tolosa JE, Kaufmann M, Goodman M, Farrell C, Berghella V. Elective cesarean delivery and long-term motor function or ambulation status in infants with meningomyelocele. *Obstet Gynecol* 2004;103:469-73.
20. McAuliffe FM, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Keating S, Johnson JA. Ultrasound detection of fetal anomalies in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1260-5.
21. Moorthy I, Joshi N, Cook JV, Warren M. Antenatal hydronephrosis: negative predictive value of normal postnatal ultrasound – a 5-year study. *Clin Radiol* 2003;58:964-70.
22. Nakling J, Backe B. Routine ultrasound screening and detection of congenital anomalies outside a university setting. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:1042-8.
23. Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation – a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *BJOG* 2006;113:664-74.
24. Skari H, Bjornland K, Bjornstad-Ostensen A, Haugen G, Emblem R. Consequences of prenatal ultrasound diagnosis: a preliminary report on neonates with congenital malformations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:635-42.
25. Stefos T, Plachouras N, Sotiriadis A, Papadimitriou D, Almoussa N, Navrozoglou I, et al. Routine obstetrical ultrasound at 18-22 weeks: our experience on 7,236 fetuses. *J Matern Fetal Med* 1999;8:64-9.
26. Taipale P, Ammala M, Salonen R, Hiilesmaa V. Two-stage ultrasonography in screening for fetal anomalies at 13–14 and 18–22 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1141-6.
27. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2001;103:1269-73.
28. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:929-36.

3.2.2 Ultraljudsdiagnostik av medfödda hjärtfel

Slutsatser

- Nackupplärningsmätning har låg sensitivitet för hjärtfel och kan inte effektivt skilja mellan foster med och utan hjärtfel (Evidensstyrka 1).
- En specialist i fosterhjärtundersökning kan ganska säkert diagnostisera hjärtfel vid en fosterhjärtundersökning som utförs redan vid 12 graviditetsveckor (Evidensstyrka 1).
- Rapporterad sensitivitet avseende medfödda hjärtfel av rutinultraljudsundersökning vid 18–22 graviditetsveckor respektive vid 12–14 graviditetsveckor varierar, men sensitivitet är i allmänhet låg även avseende vad som klassas som allvarliga hjärtfel (0–66 procent respektive 0–58 procent) (Evidensstyrka 1).
- Sannolikt upptäcks färre av de befintliga hjärtfelen när rutinultraljudsundersökning utförs vid 12 istället för vid 18 graviditetsveckor. Detta gäller även om 12-veckorsundersökningen inkluderar en nackupplärningsmätning och om ökad nackupplärning utgör indikation för utvidgad fosterhjärtundersökning vid 18–22 graviditetsveckor. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för att dra en säker slutsats.
- Prognosen avseende överlevnad är dålig för foster där en hjärtmissbildning diagnostiserats intrauterint (Evidensstyrka 3).
- Prenatal diagnos av förträngning på stora kroppspulsådern (coarctatio aortae), förträngning av vänsterhjärtat, felaktig avgång av stora kroppspulsådern och lungartären från hjärtats kammare (transposition) och underutveckling av vänsterhjärtat (vänsterhjärthypoplasi) förbättrar troligen det skick barnet befinner sig i före operation av hjärtmissbildningen och leder troligen till minskad dödlighet i nyföddhetsperioden (Evidensstyrka 3).

Bakgrund

Vi har valt att redogöra för prenatal diagnostik av hjärtmissbildningar mer noggrant, eftersom detta ämne inte avhandlades i detalj i förra SBU-rapporten [1] och eftersom den tekniska utvecklingen under de senaste åren avsevärt förbättrat förutsättningarna för prenatal hjärtdiagnostik. Dessutom har det föreslagits att man skulle kunna screena för medfödda hjärtfel genom att mäta fostrets nackuppkläring vid 11–14 graviditetsveckor [27].

Frågeställningar

- Vilken sensitivitet och vilken frekvens testpositiva och falskt positiva (1 minus specificitet) resultat har nackuppklärmätning när den används som screeningsmetod för medfödda hjärtfel?
- Hur stor andel av alla foster med hjärtfel kan upptäckas i en högriskpopulation om de ultraljudsundersöks av en specialist i fosterhjärt-diagnostik vid cirka 12 graviditetsveckor (sensitivitet), och hur stor andel av foster utan hjärtfel får felaktigt en hjärtmissbildningsdiagnos vid en sådan undersökning (andel falskt positiva svarande till 1 minus specificitet)?
- Hur stor andel av foster med hjärtfel kan upptäckas (sensitivitet) vid en rutinultraljudsundersökning utförd vid cirka 18 graviditetsveckor respektive vid cirka 12 graviditetsveckor, och hur stor andel av foster utan hjärtfel misstänks felaktigt ha en hjärtmissbildning vid en sådan undersökning (andel falskt positiva svarande till 1 minus specificitet)?
- Vilken är prognosen för foster där en hjärtmissbildning diagnostiseras före förlossningen?
- Förbättras prognosen (överlevnad, livskvalitet) för levande födda barn med medfödda hjärtfel, om diagnosen ställs före jämfört med efter födelsen?

Metod

För studier avseende *nackupplarningscreening* för hjärtfel redovisas prospektiva studier publicerade 1998 eller senare med minst medelhögt bevisvärde enligt Quadas. För *screening av hjärtmissbildningar genom ultraljudsundersökning av hjärtat* visas resultat av prospektiva studier publicerade 1992 eller senare med minst medelhögt bevisvärde. Studier med lågt bevisvärde [4,6,7,10,15,17,20,25,26,33,35,55] och/eller färre än fem fall av hjärtfel [4,25] redovisas inte i detta kapitel. Referensstandard är hjärtmissbildning diagnostiserad vid obduktion eller vid läkarundersökning/medicinsk utredning av levande barn.

Resultat

Nackupplarningscreening för hjärtfel

Sensitivitet och testpositiv frekvens samt falskt positiv frekvens (1 minus specificitet) för nackupplarningscreening avseende hjärtmissbildningar hos foster med normala kromosomer visas i Tabell 3.2.2.1 [23,24,27,29,36,37,44,53]. I dessa studier har gränsen för positivt screeningtest definierats *á priori*, varför testen kan anses ha utvärderats i en testpopulation. Den först publicerade studien avseende nackupplarningscreening för hjärtfel [27] angav högre sensitivitet med en rimlig testpositiv frekvens än vad andra studier senare har lyckats reproducera, nämligen 40 procent sensitivitet vid 1 procent testpositiv frekvens och 56 procent sensitivitet vid 6 procent testpositiv frekvens. Detta föranledde författarna att föreslå att screening för hjärtfel genom att mäta nackupplarning i första trimestern skulle kunna vara minst lika effektivt som screening för hjärtfel genom att granska hjärtats fyrekammarbild vid en rutinultraljudsundersökning i mitten av graviditeten [27]. I andra studier varierade sensitiviteten vid nackupplarningscreening för svåra hjärtfel mellan 9 och 29 procent vid en testpositiv frekvens på cirka 1 procent [23,36,37,53] och mellan 14 och 36 procent vid en testpositiv frekvens på mellan 3,5 och 5 procent [23,36,37]. I samtliga citerade studier ingick foster som i tillägg till hjärtfel även hade andra missbildningar. Nackupplarningscreening tycks inte vara effektivt för att upptäcka *isolerade hjärtfel* hos foster med normala kromosomer, men bara i två studier har detta undersökts: i den ena studien var sensitiviteten 10 procent

vid en testpositiv frekvens på 0,8 procent [53], i den andra studien var den 14 procent vid en testpositiv frekvens på 5 procent [24]. Endast i en studie har man gjort en "receiver operating characteristic curve" (ROC-kurva) för att få en bild av nackupplärningsmätningars effektivitet som screeninginstrument för hjärtfel [53]. Ytan under kurvan var liten och nedre 95 procent konfidensgränsen för ytan var $<0,5$, vilket visar att nackupplärningsmättet inte effektivt kan skilja mellan foster med och utan hjärtfel.

Fosterhjärtundersökning i högriskgrupp vid cirka 12 graviditetsveckor

Det tycks vara möjligt för en expert i fosterhjärtundersökning att både i en högriskgrupp [21,50] och i en lågriskgrupp [2] *diagnostisera* hjärtmissbildningar vid en transvaginal ultraljudsundersökning (undersökning via den gravida kvinnans slida) vid 11–14 veckor (Tabell 3.2.2.2). Sensitiviteten varierar mellan 50 och 86 procent och andelen falskt positiva mellan 0 och 4 procent.

Upptäckt av hjärtmissbildningar vid rutinultraljudsundersökning vecka 18

Det konventionella sättet att screena för medfödda hjärtfel är att utföra en rutinultraljudsundersökning mitt i graviditeten, vanligen vid 18–22 graviditetsveckor. En sådan undersökning kan göras utan att man utför någon strukturerad undersökning av fosterhjärtat [18,46], genom att man granskar hjärtats fyrkammarbild [8,14,34,41,48,51], eller genom att man till granskning av fyrkammarbilden adderar undersökning av avgången av de stora kärlen (stora kroppspulsådern, aorta, och lungartären, arteria pulmonalis) [11,22,40,47]. Effektiviteten av ultraljudsundersökning vid 18–22 veckor för upptäckt av hjärtfel visas i Tabell 3.2.2.3, 3.2.2.4 och 3.2.2.5 [8,10,14,18,22,34,40,41,46–48,51,54]. Rapporterad sensitivitet varierar mellan 0 och 66 procent för "allvarliga" hjärtfel, mellan 0 och 39 procent för "alla" eller odefinierade hjärtfel. I en studie rapporteras en osannolikt hög sensitivitet på 81 procent för "alla" hjärtfel [51]. Sensitiviteten för "icke-allvarliga" hjärtfel redovisas endast i en studie och var mycket låg (3,6 procent) [47]. Icke allvarliga hjärtfel definieras i de flesta studier som isolerad förmaksseptumdefekt (defekt i väggen mellan hjärtats två förmak) eller ventrikelseptumdefekt (defekt

i väggen mellan hjärtats två kamrar). I några studier inkluderas även isolerad förträngning av lungartären i gruppen icke allvarliga hjärtfel. Andelen testpositiva resultat varierar mellan 0,08 procent och 0,5 procent. Förekomsten av falskt positiva diagnoser (definierat som 1 minus specificitet) är, där den anges, $\leq 0,1$ procent. Dock går det i flera studier inte att utläsa frekvensen testpositiva och falskt positiva vid *screeningundersökningen*. Inte heller definieras klart vad som menas med testpositivt fynd vid screeningundersökningen. Istället anges resultaten av den efterföljande riktade fosterhjärtundersökningen. Detta innebär att *screeningundersökningens* frekvens av testpositiva och falskt positiva resultat sannolikt har underskattats.

Upptäckt av hjärtmissbildningar vid rutinultraljudsundersökning vecka 12

Införandet av screening för kromosomfel genom nackupplärningsmätning, förbättrad ultraljudsapparatur och övergång till transvaginal ultraljudsundersökning har lett till att man börjat fråga sig om det skulle vara möjligt att upptäcka hjärtmissbildningar *genom att undersöka fosterhjärtat vid en rutinultraljudsundersökning redan vid 11–14 graviditetsveckor*. Resultaten av de studier som har undersökt denna möjlighet visas i Tabell 3.2.2.6 [11,12,39,45,54]. En studie rapporterade en mycket hög sensitivitet (58 procent), men kvaliteten på uppföljningen av de undersökta fostren är osäker, varför man kan befara att sensitiviteten är överskattad [12]. Sensitiviteten i övriga studier varierade mellan 0 och 10 procent [11,39,45,54]. Andelen testpositiva och falskt positiva (definierat som 1 minus specificitet) resultat rapporterades inte eller var låg. I de tre studier som använde ökad nackupplärning som indikation för riktad hjärtundersökning resulterade ökad nackupplärning i prenatal upptäckt av 0 procent [54], 4 procent [45] och 38 procent [11] av hjärtfelen. I studien av Westin och medarbetare hade 0,5 procent av de undersökta fostren ökad nackupplärning [54], i studien av Taipale och medarbetare [45] var motsvarande siffra 0,6 procent, medan andelen foster med ökad nackupplärning inte anges i studien av Carvalho och medarbetare [11].

Vilken screeningrutin är mest effektiv för att upptäcka hjärtmissbildningar prenatalt?

Endast en randomiserad studie har jämfört sensitiviteten avseende hjärtmissbildningar mellan två olika sätt att organisera rutinultraljundsundersökning och uppföljning av abnorma fynd vid rutinultraljundsundersökning, nämligen den svenska NUPP-studien [42,54]. NUPP-studiens resultat avseende prenatal diagnostik av hjärtmissbildningar redovisas i Tabell 3.2.2.7. I NUPP-studien randomiserades en oselektad gravid population till rutinultraljud antingen vid 12 eller 18 graviditetsveckor [42,54]. Indikation för utvidgad fosterhjärtundersökning var i båda grupperna: avvikande fyrkammarsbild, missbildning/avvikelse i annat organ än hjärtat, eller ökad risk för hjärtfel pga familjär belastning, diabetes, etc. I 12-veckorsgruppen var dessutom nackuppkläring $\geq 3,5$ mm en indikation för riktad hjärtundersökning. Sensitiviteten avseende hjärtfel var låg i båda grupperna. Endast 4 (7 procent) av 61 allvarliga hjärtfel diagnostiserades till följd av en avvikelse vid 12-veckorsultraljudet och endast 9 (15 procent) av 60 till följd av en avvikelse vid 18-veckorsultraljudet. Sensitiviteten under hela graviditeten var 11 procent (7/61) i 12-veckorsgruppen och 15 procent (9/60) i 18-veckorsgruppen. Skillnaderna var inte statistiskt signifikanta. I inget fall i 12-veckorsgruppen ledde nackuppkläring $\geq 3,5$ mm till att ett hjärtfel diagnostiserades före förlossningen [54].

Prognosen för foster där en hjärtmissbildning diagnostiseras före förlossningen

Prognosen avseende överlevnad för *foster* med hjärtfel är sämre om hjärtfelet diagnostiseras med ultraljud före förlossningen än efter födelsen [32,47]. Detta förklaras av att det huvudsakligen är de svåraste hjärtfelen med den sämsta prognosen som upptäcks före förlossningen [28,30,32,47]. Många föräldrar väljer att avbryta graviditeten, när en allvarlig hjärtmissbildning diagnostiseras, många foster med allvarliga hjärtfel dör före förlossningen [28,47], och många barn med allvarliga hjärtfel dör efter förlossningen antingen före eller efter behandling [28,32,47]. Det förefaller som om den rutin för screening för hjärtmissbildningar som tillämpas på många ställen idag (undersökning av hjärtats fyrkammarsbild

mitt i graviditeten) inte upptäcker ductus-beroende hjärtfel, dvs hjärtfel där förbindelsen mellan stora kroppspulsådern och lungartären måste vara öppen för att barnets cirkulation ska fungera [28]. Normalt sluts denna förbindelse efter födelsen, men förbindelsen kan hållas öppen, om medicinsk behandling ges omedelbart efter födelsen. Teoretiskt sett borde därför prognosen för barn med ductus-beroende hjärtfel kunna påverkas positivt av kännedom om hjärtfelet före förlossningen. Många ductus-beroende hjärtfel ger en normal fyrkammarsbild, och för att upptäcka dem skulle man behöva undersöka hjärtas kärlavgångar [28,47].

Förbättras prognosen för barn som föds med hjärtmissbildning om diagnosen ställs före förlossningen?

Icke-randomiserade studier har försökt att belysa frågeställningen om prenatal diagnos förbättrar prognosen *för levande födda barn* med hjärtmissbildning [3,5,13,16,19,28,31,32,43,49,52]. Eftersom de barn som föds med hjärtfel som diagnostiserats med ultraljud på fosterstadiet har andra – och allvarligare – typer hjärtfel än de barn som föds med hjärtfel som inte diagnostiserats med ultraljud före förlossningen är det svårt att dra slutsatser av flera av dessa studier [13,28,32,52]. Studier som jämför utfallet mellan pre- respektive postnatalt diagnostiserade fall av samma hjärtsjukdom hos levande födda – coarctatio aortae (förträngning av aorta) [19], obstruktion (förträngning) av vänsterhjärtat [16], hypoplastiskt vänsterkammarsyndrom (underutvecklat vänsterhjärta) [31,43,49], transposition av de stora kärlen (felaktig avgång av stora kroppspulsådern och lungartären från hjärtats kamrar) [5] – visar, att de barn som fått sin diagnos på fosterstadiet mår bättre innan de blev opererade än de barn som föddes utan att diagnosen var känd. Några av dessa studier visade också lägre dödlighet för levande födda barn med prenatal diagnos av transposition [5], coarctatio aortae [19] och hypoplastiskt vänsterkammarsyndrom [49]. I samtliga här citerade studier har barnen följts upp endast i nyföddhetsperioden. I en studie följde man upp barn som fötts med transposition så länge som i ett år. Man fann, att den psykomotoriska utvecklingen inte skilde sig mellan de barn som fått diagnosen transposition före förlossningen och de som fått diagnosen först efter födelsen [3].

Diskussion

Quadas tar inte hänsyn till uppföljningens längd eller noggrannhet, vilka båda har stor betydelse när man ska skatta sensitivitet avseende medfödda missbildningar. I vår bedömning av studiernas bevisvärde har vi tagit viss hänsyn till uppföljningens kvalitet – i den mån den har gått att bedöma.

Skillnader i resultat mellan olika *studier avseende nackuppklärningscreening för hjärtfel* speglar i mycket hög grad vilka hjärtmissbildningar man valt att inkludera – t ex hur man definierat begreppet allvarlig hjärtmissbildning om det är allvarlig hjärtmissbildning som studeras – och hur länge och hur noggrant man följt upp födda barn avseende medfödda hjärtfel. Många hjärtfel diagnostiseras först lång tid efter utskrivning från BB. En låg förekomst av hjärtfel i studiepopulationen kan vara en följd av ofullständig uppföljning, som ger en falskt hög sensitivitet. Beräkning av ”likelihood-kvoter” från de studier, som undersökt effektiviteten hos nackuppklärningscreening för hjärtfel, visar att normal nackuppklärnning på intet sätt utesluter hjärtfel, men att ökad nackuppklärnning innebär ökad risk för hjärtfel. Detta samt den lilla ytan under ROC-kurvan [53] visar att nackuppklärnning inte tillförlitligt kan skilja mellan foster med och utan hjärtmissbildning, och att nackuppklärnning inte är en lämplig screeningsmetod för hjärtfel. Ökad nackuppklärnning bör dock föranleda riktad fosterhjärtundersökning, eftersom sensitiviteten avseende hjärtmissbildningar för andra screeningsmetoder (bedömning av hjärtats anatomi vid rutinultraljudsundersökning) är låg, och eftersom riktad undersökning av den högriskgrupp som utgörs av foster med ökad nackuppklärnning teoretiskt skulle kunna öka antalet fall av hjärtmissbildning som diagnostiseras före förlossningen. Detta bedöms som viktigt, eftersom det finns visst – om än relativt svagt – vetenskapligt underlag för att prognosen för vissa hjärtfel förbättras om diagnosen ställs före förlossningen. Tre studier med högt eller medelhögt bevisvärde (Tabell 3.2.2.2) har visat att en skicklig specialist i fosterhjärtundersökning ganska säkert kan påvisa hjärtmissbildning vid en vaginal ultraljudsundersökning redan vid cirka 12 graviditetsveckor både i en högriskpopulation [21,50] och i en lågriskpopulation [2]. Det är oklart om sådan kompetens finns tillgänglig i Sverige idag.

Resultaten av studier som undersökt *sensitivitet och testpositiv frekvens avseende medfödda hjärtfel vid rutinultraljudsundersökning* mitt i graviditeten skiljer sig avsevärt (Tabell 3.2.2.3). De stora skillnaderna i resultat förklaras inte bara av skillnader i ultraljudsundersökningarnas kvalitet. Studierna skiljer sig avseende beräkning av sensitivitet (per foster eller per missbildning), definition av begreppet hjärtmissbildning (definition saknas ibland), uppföljningens noggrannhet och längd, vilka hjärtmissbildningar som inkluderats (enbart hjärtfel eller hjärtfel kombinerat med andra missbildningar), huruvida man inkluderat endast foster med normala kromosomer eller även foster med kromosomfel. Vidare kan sensitivitet och andel testpositiva och falskt positiva resultat påverkas av om rutinultraljudsundersökningen i mitten av graviditeten föregåtts av andra undersökningar med syfte att hitta hjärtmissbildningar tidigare i graviditeten, t ex nackuppklärningsundersökning. Vissa skillnader i resultat mellan studier är alltså sannolikt skenbara. Resultaten är därför svåra att tolka. Sensitiviteten avseende allvarliga hjärtmissbildningar är – med ett undantag [51] – högre i de studier där inte bara hjärtats fyrkammarsbild utan också dess kärllavgångar undersökts: 41–66 procent [9,40,47] jämfört med 12–45 procent [8,14,46,48,54]. Det är dock svårt att dra säkra slutsatser av denna iakttagelse. Någon publicerad randomiserad studie som jämför sensitiviteten avseende hjärtfel mellan ultraljudsundersökning som enbart inkluderar undersökning av hjärtats fyrkammarsbild och ultraljudsundersökning som dessutom inkluderar undersökning av kärllavgångarna finns inte.

För att kunna fastställa vilken screeningpolicy som är mest effektiv för att upptäcka medfödda hjärtfel prenatalt krävs randomiserade studier. Den enda randomiserade studie som finns är den svenska NUPP-studien [42,53,54]. NUPP-studien har låg statistisk styrka för att kunna påvisa som statistiskt signifikant en eventuell sann skillnad i prenatal upptäckt av hjärtfel mellan de två studerade policier. De skillnader som fanns var inte statistiskt signifikanta. Det tycks vara svårt att upptäcka avvikelser i fostrets hjärtanatomi vid en rutinultraljudsundersökning vid 11–14 veckor (Tabell 3.2.2.6), och det är oklart om nackuppklärningscreening kan kompensera för detta. Det är anmärkningsvärt att ökad nackuppklärnning inte i något enda fall i den svenska NUPP-studien ledde till prenatal diagnos av hjärtfel.

Frågan om man skulle kunna öka sensitiviteten avseende medfödda hjärtfel genom att till en rutinultraljudsundersökning mitt i graviditeten addera en ultraljudsundersökning med nackuppkklaringsmätning vid 11–14 graviditetsveckor – efterföljt av riktad foster-ekokardiografi vid ökad nackuppklaration – har inte studerats i någon randomiserad studie. Man kan uppskatta att en sådan studie skulle behöva omfatta nästan 126 000 foster [54].

Ett klart svar på frågan om prognosen förbättras för *barn* som föds med hjärtmissbildning om diagnosen ställs före förlossningen – vilket innebär möjlighet att planera optimalt omhändertagande i nyföddhetsperioden – kräver en randomiserad studie där utfallet för barn med hjärtfel jämförs mellan kvinnor som genomgått ultraljudsundersökning under sin graviditet och kvinnor som inte gjort det. En sådan studie är praktiskt taget omöjlig att genomföra. Den måste inkludera hundratusentals gravida, varefter de barn som fötts med hjärtfel måste följas upp under mycket lång tid (10–20 år). Det är dock inte försvarbart att undanhålla gravida en ultraljudsundersökning om medicinsk indikation skulle uppstå. En annan möjlighet vore att randomisera gravida till rutinultraljud eller inte rutinultraljud. Ett sådant upplägg skulle svara på frågan om erbjudande om rutinultraljudsundersökning förbättrar prognosen för barn med medfödda hjärtfel. Det skulle vara möjligt att genomföra en sådan studie endast i länder som fortfarande inte introducerat erbjudande om rutinultraljud under graviditet. De studier som finns – och som inte är randomiserade – talar dock för att barn som föds med vissa typer av hjärtfel som behöver opereras är i bättre skick före operationen, om diagnosen är ställd redan på fosterstadiet – trots att barnen med prenatal diagnos eventuellt har en allvarigare grad av hjärtfelet. Detta skulle teoretiskt kunna leda till att barnens hälsotillstånd skulle bli bättre även i framtiden, t ex deras psykomotoriska utveckling. Den enda studie som undersökt detta har dock inte kunnat påvisa någon sådan effekt [3].

Kunskapsluckor

- Det är oklart hur stor andel foster som felaktigt misstänks ha hjärtmissbildning vid rutinultraljudsundersökning av fosterhjärtats anatomi (andel falskt positiva definierat som 1 minus specificitet).
- Det är oklart vilken definition av testpositivt fynd vid rutinultraljudsundersökning av fosterhjärtat (otillfredsställande undersökning, misstänkt avvikande fynd, eller klart avvikande fynd) som skulle innebära den mest effektiva screeningsmetoden för hjärtfel vid 18–22 graviditetsveckor.
- Betydelsen av prenatal diagnos för prognosen för barn som föds med hjärtfel är oklar, framför allt med avseende på den psykomotoriska utvecklingen i ett långtidsperspektiv, men studier som skulle kunna fastställa betydelsen är praktiskt taget omöjliga att genomföra, eftersom randomiserade studier inkluderande hundratusentals gravida kvinnor skulle behövas.
- Det är oklart om en policy innebärande en rutinultraljudsundersökning både vid 12 graviditetsveckor (med nackuppkarningsmätning) och vid 18–22 graviditetsveckor (med anatomigranskning) skulle vara mera effektiv som screeningsmetod för hjärtfel än en policy innebärande endast en rutinultraljudsundersökning vid 18–22 graviditetsveckor (med anatomigranskning). Studier som skulle kunna fastställa den mest effektiva screeningsmetoden är praktiskt taget omöjliga att genomföra, eftersom de måste vara randomiserade och inkludera ett oöverstigitligt stort antal gravida.

Studier som ej redovisas pga lågt bevisvärde

Nackupplärningsscreening för hjärtfel.

Referens- nummer	Författare, titel	Tidskrift
[35]	Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks	Ultrasound Obstet Gynecol 1999;14:307-10
[4]	Bilardo CM, Pajkrt E, de Graaf I, Mol BW, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype	Ultrasound Obstet Gynecol 1998;11:401-6

Screening för hjärtfel vid rutinultraljudsundersökning vid 18–22 graviditetsveckor.

Referensnummer	Författare, titel	Tidskrift
[20]	Guariglia L, Rosati P. Transvaginal sonographic detection of embryonic-fetal abnormalities in early pregnancy	Obstet Gynecol 2000;96:328-32
[25]	Hernadi L, Torocsik M. Screening for fetal anomalies in the 12th week of pregnancy by transvaginal sonography in an unselected population	Prenat Diagn 1997;17:753-9
[55]	Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population	Br J Obstet Gynaecol 1999;106:929-36
[17]	Economides DL, Whitlow BJ, Braithwaite JM. Ultrasonography in the detection of fetal anomalies in early pregnancy	Br J Obstet Gynaecol 1999;106:516-23
[15]	D'Ottavio G, Meir YJ, Rustico MA, Pecile V, Fischer-Tamaro L, Conoscenti G, et al. Screening for fetal anomalies by ultrasound at 14 and 21 weeks	Ultrasound Obstet Gynecol 1997;10:375-80
[6]	Borruto F, Comparetto C, Acanfora L, Bertini G, Rubaltelli FF. Role of ultrasound evaluation of nuchal translucency in prenatal diagnosis	Clin Exp Obstet Gynecol 2002;29:235-41

Fosterekokardiografi i högriskgrupper.

Referens-nummer	Författare, Titel	Tidskrift
[38]	Ott WJ. The accuracy of antenatal fetal echocardiography screening in high- and low-risk patients	Am J Obstet Gynecol 1995;172:1741-7; discussed 1747-9
[7]	Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. Accuracy of transvaginal sonography for diagnosis of complete atrioventricular septal defect in early pregnancy	Am J Cardiol 2003;91: 903-6
[56]	Zosmer N, Souter VL, Chan CS, Huggon IC, Nicolaides KH. Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency	Br J Obstet Gynaecol 1999;106:829-33
[10]	Carvalho JS, Moscoso G, Ville Y. First-trimester transabdominal fetal echocardiography	Lancet 1998;351:1023-7
[26]	Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation	Ultrasound Obstet Gynecol 2002;20:22-9
[33]	Lopes LM, Brizot ML, Lopes MA, Ayello VD, Schultz R, Zugaib M. Structural and functional cardiac abnormalities identified prior to 16 weeks' gestation in fetuses with increased nuchal translucency	Ultrasound Obstet Gynecol 2003;22:470-8

Tabell 3.2.2.1 Effektivitet av screening för hjärtfel hos foster med normala kromosomer genom mätning av nackuppkläring.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Population Antal	Test	Referens- standard	Kompetens
Westin 2006 [53] Sverige	Kohort 1999– 2002	Oselekterad n=16 383	NUPP ≥3 mm	Klinisk FU	God
Hafner 2003 [24] Österrike	Kohort 1994– 2000	Oklart, ”alla bokade” n=12 978 (av 13 716)	NUPP ≥95:e per- centilen	Klinisk FU	God
Westin 2006 [53] Sverige	Kohort 1999– 2002	Oselekterad n=16 383	NUPP ≥3 mm	Klinisk FU	God
Hafner 2003 [24] Österrike	Kohort 1994– 2000	Oklart, ”alla bokade” n=12 978 (av 13 716)	NUPP ≥95:e per- centilen	Klinisk FU	God
Hyett 1999 [27] Stor- britannien	Kohort före 1997	Enkelbörd n=29 154 (av 31 162)	NUPP ≥95:e per- centilen	Klinisk FU	God
Hyett 1999 [27] Stor- britannien	Kohort före 1997	Enkelbörd n=29 154 (av 31 162)	NUPP ≥99:e per- centilen	Klinisk FU	God

Resultatmått	Prevalens %	Sensitivitet	Test-positiv frekvens, %	Falskt positiv* frekvens, %	"Success rate"*** NUPP	Bevisvärde Kommentarer
Svårt hjärtfel utan andra missbildningar	0,32	10% (5/52)	0,83	0,80	92%	Högt Prevalensen hjärtfel talar för god uppföljning
Svårt hjärtfel utan andra missbildningar	0,17	14% (3/22)	5	4,99	?	Medelhögt Låg prevalens hjärtfel, kvalitet FU?
Svårt hjärtfel, foster med fler missbildningar ingår	0,34	9% (5/55)	0,84	0,80	92%	Högt Prevalensen hjärtfel talar för god uppföljning
Svårt hjärtfel, foster med fler missbildningar ingår	0,21	26% (7/27)	5	4,96	?	Medelhögt Låg prevalens hjärtfel, kvalitet FU?
Svårt hjärtfel, foster med fler missbildningar ingår troligen	0,17	56% (28/50)	6,3	6,2	?	Medelhögt Låg prevalens hjärtfel, kvalitet FU?
Svårt hjärtfel, foster med fler missbildningar ingår troligen	0,17	40% (20/50)	1,1	1,01	?	Medelhögt Låg prevalens hjärtfel, kvalitet FU?

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.2.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Population Antal	Test	Referens- standard	Kompetens
Mavrides 2001 [36] Grekland	Kohort 1997–1999	Oselekte- rad? Bokad vid deras klinik och fött där n=7 339	NUPP ≥95:e per- centilen eller ≥2,5 mm	Klinisk FU	God (specialist i foster- medicin)
Mavrides 2001 [36] Grekland	Kohort 1997–1999	Oselekte- rad? Bokad vid deras klinik och fött där n=7 339	NUPP ≥3,5 mm	Klinisk FU	God (specialist i foster- medicin)
Michailidis 2001 [37] Grekland	Kohort 1995–1999	? n=6 650 (av 7 500)	NUPP ≥95:e per- centilen	Klinisk FU	God?
Michailidis 2001 [37] Grekland	Kohort 1995–1999	? n=6 650 (av 7 500)	NUPP ≥99:e per- centilen	Klinisk FU	God?
Schwärzler 1999 [44] England	Kohort 1996–1997	Oselekte- rad? Konse- kutiva som bokade n=4 523	NUPP >2,5 mm	Klinisk FU	God?
Hafner 1998 [23] Österrike	Kohort 1993–1996	Oklart, ”self- referred” n=4 233 (av 4 371)	NUPP ≥2,5 mm	Klinisk FU	God?

Resultatmått	Prevalens %	Sensitivitet	Test positiv frekvens, %	Falskt positiv* frekvens, %	"Success rate"*** NUPP	Bevisvärde Kommentarer
Svårt hjärtfel. Foster med fler missbildningar ingår	0,35	15% (4/26)	3,5	3,47	?	Högt Prevalensen hjärtfel talar för god uppföljning
Svårt hjärtfel. Foster med fler missbildningar ingår	0,35	11,5% (3/26)	0,82	0,78	?	Högt Prevalensen hjärtfel talar för god uppföljning
Svårt hjärtfel (definition?). Oklart om foster med fler missbildningar ingår	0,17	36% (4/11)	3,6	3,5	?	Medelhögt Definition för allvarligt hjärtfel saknas
Svårt hjärtfel (definition?). Oklart om foster med fler missbildningar ingår	0,17	27% (3/11)	1,1	1,1	?	Medelhögt Definition för allvarligt hjärtfel saknas
Svårt hjärtfel. Oklart om foster med fler missbildningar ingår	0,20	11% (1/9)	2,4	2,3	?	Medelhögt Låg prevalens hjärtfel, kvalitet FU?
Svårt hjärtfel. Oklart om foster med fler missbildningar ingår	0,33	29% (4/14)	1,3	1,25	?	Högt Prevalensen hjärtfel talar för god uppföljning

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.2.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Population Antal	Test	Referens- standard	Kompetens
Schwärzler 1999 [44] Stor- britannien	Kohort 1996–1997	Oselekte- rad? Konse- kutiva som bokade n=4 523	NUPP >2,5 mm	Klinisk FU	God?
Josefsson 1998 [29] Sverige	Kohort 1994	Oselekerad n=1 460	NUPP ≥3 mm	Klinisk FU	?

* Falskt positiv frekvens är detsamma som 1 minus specificitet.

** "Success rate", andel foster där nackupplärningsmätningen kunde utföras (för långt gången graviditet vid ultraljudsundersökningen eller tekniska problem, t ex pga övervikt hos modern, förklarar varför nackupplärningen inte alltid kunde mätas).
FU = Follow-up; NUPP = Nackupplärning

Resultatmått	Prevalens %	Sensitivitet	Test-positiv frekvens, %	Falskt positiv* frekvens, %	"Success rate"*** NUPP	Bevisvärde Kommentarer
Hjärtfel, alla. Oklart om foster med fler missbildningar ingår	0,24	27% (3/11)	2,4	Oklart	?	Medelhögt Låg prevalens hjärtfel, kvalitet FU?
Hjärtfel, alla. Oklart om foster med fler missbildningar ingår	0,89	38% (5/13)	8,8	8,5	99,8%	Högt Prevalensen hjärtfel talar för god uppföljning

Tabell 3.2.2.2 Effektivitet av prenatal diagnostik av hjärtmissbildningar med riktad fosterhjärtundersökning av superspecialist i första graviditetstrimestern.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Population Antal	Test	Referens- standard	Kompetens
Achiron 1994 [2] Israel	? 1991–1993	Lågrisk n=660	TVS v 13–15 4K-bild + kärll	Klinisk FU, obduktion	Mycket god (en specia- list)
Weiner 2002 [50] Israel	Kohort 1995–1999	Högrisk n=392 undersök- ningar gjor- des, antal patienter anges inte	TVS v 11–14 4K-bild + kärll + Doppler	Postnatalt EKO eller obduktion	Mycket god
Haak 2002 [21] Neder- länderna	Kohort före 2002	Högrisk (ökad NUPP) n=45	TVS v 11–14 4K-bild + kärll	Klinisk FU	Mycket god (en specia- list)

* Falskt positiv frekvens är här definierat som 1 minus specificitet.

** "Success rate", andel foster där en tillfredsställande bedömning av hjärtat kunde göras.

4K-bild = Fyrkammarsbild; EKO = Ekokardiografi; FEKO = Fosterekokardiografi; FU = Follow-up;

TVS = Transvaginal ultraljudsundersökning; v = Graviditetsvecka

Resultatmått	Prevalens %	Sensitivitet	Test-positiv frekvens, %	Falskt positiv* frekvens, %	"Success rate"*** NUPP	Bevisvärde Kommentarer
Hjärtfel, alla	0,91	50% (3/6)	0,5% (3/660)	0	100% 4K-bild, 98% kärl	Högt Utvidgat FEKO med Doppler gjordes vid abnormt primärt fynd
Svårt hjärtfel Mindre hjärtfel	3,1? (antal patienter anges inte)	Svårt fel: 86% (6/7) Mindre fel: 20% (1/5)	2,8%? (11/392?)	1% (4/392?) (antal patienter anges inte)	v 11: 99% v 12: 97% v 13: 99%	Högt
Hjärtfel, alla. Foster med kromosomfel ingår	33	54% (7/13)	20%	4% (1/27)	96%	Medelhögt Även 2:a trimester. FEKO gällde som referensstandard

Tabell 3.2.2.3 Effektivitet av rutinultraljudsundersökning vid 18–22 graviditetsveckor för upptäckt av allvarliga hjärtfel.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Population Antal	Test	Referens- standard	Kompetens
Buskens 1996 [8] Neder- länderna	Kohort 1991–1992	Lågrisk? (högrisk exklude- rade) n=5 660 (av 6 922)	4K-bild v 16–24	Klinisk FU	Blandad
Carvalho** [9] 2002 England	Kohort 1997–1999	Oselekte- rade? n=9 277	Onormal eller otillfreds- ställande hjärtbild (4K-bild + kärl) v 18–22	Klinisk FU	Mycket god (välutbildade sonografer)
Rustico [40] 1995 Italien	Kohort 1986–1992	Lågrisk (inga risk- faktorer för hjärtfel) (ingår fler- börd?) n=7 024	4K-bild + kärl v 20–22	Klinisk FU	Blandad
Todros [48] 1997 Italien	Kohort 1991–1995	Lågrisk (inga riskfaktorer för hjärtfel) n=8 299 graviditeter (antal foster anges ej)	4K-bild <v 24	Klinisk FU (5 dagar)	Blandad (läkare med 1–10 års erfarenhet)

Resultatmått	Prevalens %	Sensitivitet	Test-positiv frekvens, %	Falskt positiv* frekvens, %	"Success rate"*** NUPP	Bevisvärde Kommentarer
Allvarligt "upptäckbart" hjärtfel, troligen ingår foster med kromosomfel	0,21	17% (2/12)	0,1%	0,09% (5/5 648)	93%	Medelhögt Egenartad indelning av hjärtfel i upptäckbara och icke upptäckbara
Allvarligt hjärtfel, foster med kromosomfel ingår	0,43	50% (14/28)	?		?	Högt
Allvarligt hjärtfel (odefinierat) foster med kromosomfel ingår. Ingår foster med fler missbildningar än hjärtfel?	0,49	66% (23/35)	0,4%***	*** 0,1% (8/6 989)	76%	Högt
Hjärtfel upptäckbart med 4K-bild. Endast foster med normala kromosomer ingår	0,13? (antal foster anges ej)	18% (2/11)	?		?	Medelhögt Låg prevalens hjärtfel, kvalitet FU?

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.2.3 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Population Antal	Test	Referens- standard	Kompetens
Tegnander 1995 [46] Norge	Kohort 1 1986– 1988	Oselekerad n=4 435	RUL v 18 utan 4K-bild	Klinisk FU (flera år)	God?
Tegnander 1995 [46] Norge	Kohort 2 1988– 1991	Oselekerad n=7 459	RUL v 18 med 4K-bild	Klinisk FU (flera år)	God?
Tegnander 2006 [47] Norge	Kohort 1991–2001	Oselekerad n=29 460 (av 30 149)	RUL v 18 4K-bild + kärl samt fr o m 1995 FU v 20 om oklart v 18	Klinisk FU (flera år)	God
Westin 2006 [54] Sverige	RCT 1999– 2002	Oselekerad (flerbörd ingår). Här redovisas resultaten från den arm som screenades v 18 n=18 151	4K-bild v 18	Klinisk FU (1 år)	Blandad

Resultatmått	Prevalens %	Sensitivitet	Test positiv frekvens, %	Falskt positiv* frekvens, %	"Success rate"*** NUPP	Bevisvärde Kommentarer
"Kritiskt" hjärtfel, foster med fler missbildningar och kromosomfel ingår	0,38	18% (3/17)	0,07%***	0?***	Ej till-lämpligt	Högt
"Kritiskt" hjärtfel, foster med fler missbildningar och kromosomfel ingår	0,31	26% (6/23)	0,08%***	0?***	96%	Högt
Allvarligt hjärtfel (definierat), foster med fler missbildningar och kromosomfel ingår	0,30	41% (36/87)	?		?	Högt
Allvarligt hjärtfel (definierat), foster med fler missbildningar och kromosomfel ingår	0,33	12% (7/60)	0,10%	FPR 0,07% (12/18 091)	?	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.2.3 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Population Antal	Test	Referens- standard	Kompetens
Saari- Kempainen 1994 [41] Finland	RCT 1986–1987	Oselekterad n=4 073 (av 4 691). Här redovi- sas resulta- ten från den screenade gruppen (ingen screening i kontroll- gruppen)	RUL v 16–20 4K-bild?	Klinisk FU (7 dagar)	Blandad
Crane 1994 [14] USA	RCT 1987–1991	Lågrisk n=7 575 (av 7 683) Här redovi- sas resulta- ten från den screenade gruppen (ingen screening i kontroll- gruppen)	4K-bild v 15–22	Klinisk FU (maximalt 6 veckor)	Blandad

* Falsk positiv frekvens är här definierat som 1 minus specificitet.

* "Success rate", andel foster där hjärtanatomien kunde granskas tillfredsställande.

** 80% av fostren hade genomgått nackupplärningsundersökning i första trimestern.

*** Den andel test positiva och falskt positiva som rapporteras tycks gälla den foster-
hjärtundersökning som gjordes av specialist efter screeningundersökningen; det är oklart
hur många fall som misstänktes ha ett hjärtfel vid själva screeningundersökningen.

Ett visst antal foster hade genomgått ultraljudsundersökning i första trimestern,
varvid 9 hjärtfel hade upptäckts.

4K-bild = Fyrkammarsbild; FPR = Falskt positiv frekvens;

FU = Follow-up; RUL = Rutinultraljud; v = Graviditetsvecka

Resultatmått	Prevalens %	Sensitivitet	Test-positiv frekvens, %	Falskt positiv* frekvens, %	"Success rate"*** NUPP	Bevisvärde Kommentarer
Allvarligt hjärtfel. Ingår foster med fler missbildningar och kromosomfel?	0,12%	0/5	?		?	Medelhögt Låg prevalens hjärtfel, kvalitet FU?
Allvarligt hjärtfel. Ingår foster med fler missbildningar och kromosomfel?	0,15%	45% (5/11)	?		?	Medelhögt Låg prevalens hjärtfel, kvalitet FU?

Tabell 3.2.2.4 Effektivitet av rutinultraljudsundersökning vid 18–22 graviditetsveckor för upptäckt av hjärtfel definierat som ”alla hjärtfel”.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Population Antal	Test	Referens- standard	Kompetens
Buskens 1996 [8] Neder- länderna	Kohort 1991–1992	”Lågrisk”? (högrisk exklude- rade) n=5 660 (av 6 922)	4K-bild v 16–24	Klinisk FU	Blandad
Westin 2006 [54] Sverige	RCT 1999– 2002	Oselekerad (flerbörd ingår). Här redovisas resultaten från den arm som screenades v 18 n=18 151	4K-bild v 18	Klinisk FU (1 år)	Blandad
Eurenius 1999 [18] Sverige	Kohort 1990–1992	Oselekerad n=8 324 (av 8 345)	RUL v 18 utan 4K-bild	Klinisk FU	?
Rustico 1995 [40] Italien	Kohort 1986–1992	Lågrisk (inga riskfaktorer för hjärtfel) n=7 024 (ingår fler- börd?)	4K-bild + kärl v 20–22	Klinisk FU	Blandad

Resultatmått	Prevalens %	Sensitivitet	Test-positiv frekvens, %	Falskt positiv* frekvens, %	"Success rate"*** NUPP	Bevisvärde Kommentarer
Hjärtfel, alla utom de "oupp-täckbara", troligen ingår foster med kromosomfel	0,78	4,5% (2/44)	0,1%	0,09% (5/5 648)	93%	Medelhögt
Hjärtfel, alla	0,85	4,5% (7/155)	0,1%	0,07% (12/ 17 996)	?	Högt
Hjärtfel, alla	0,84	0/70	?		?	Högt
Hjärtfel, alla (vissa har uteslutits, oklart vilka)	0,93	35% (23/65)	0,4%***	0,1%*** (8/16 959)	?	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.2.4 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Population Antal	Test	Referens- standard	Kompetens
Hafner 1998 [22] Österrrike	Kohort 1992–1996	Oselek- terad? Bara kvin- nor med 1:a trimes- ter ultraljud ingår n=6 541 graviditeter (ingår fler- börd?) Antal foster anges ej	4K-bild + kärl v 22	Klinisk FU	Hög (specialist i foster- medicin)
Crane 1994 [14] USA	RCT 1987–1991	Lågrisk n=7 575 (av 7 683)	4K-bild v 15–22	Klinisk FU (maximalt 6 veckor)	Blandad
Luck 1992 [34] Stor- britannien	Kohort 1988– 1991	Oselekterad n=8 523 (av 8 849)	4K-bild +/- kärl v 19	Klinisk FU (7 dagar)	God (välutbildade sonografer)

* Falskt positiv frekvens är här definierat som 1 minus specificitet.

** "Success rate", andel foster där hjärtanatomin kunde granskas tillfredsställande.

*** Den andel test positiva och falskt positiva som rapporteras tycks gälla den foster-
hjärtundersökning som gjordes av specialist efter screeningundersökningen; det är oklart
hur många fall som misstänktes ha ett hjärtfel vid själva screeningundersökningen.

4K-bild = Fyrkammarsbild; FU = Follow-up; RUL = Rutinultraljud; v = Graviditetsvecka

Resultatmått	Prevalens %	Sensitivitet	Test-positiv frekvens, %	Falskt positiv* frekvens, %	"Success rate"*** NUPP	Bevisvärde Kommentarer
Hjärtfel, alla. Foster med kromosomfel och fler missbildningar ingår	1,33	39% (34/87) Antal foster anges ej	?		?	Medelhögt
Hjärtfel, alla. Ingår andra missbildningar och kromosomfel?	0,29	23% (5/22)	?		?	Medelhögt Låg prevalens hjärtfel, kvalitet follow-up?
Hjärtfel, alla. Ingår andra missbildningar och kromosomfel?	0,32	33% (9/27)	0,1%***	0,02%*** (2/8 512)	?	Högt

Tabell 3.2.2.5 Effektivitet av ultraljudsundersökning vid 18–22 graviditetsveckor för upptäckt av mindre allvarligt hjärtfel eller odefinierat hjärtfel.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Population Antal	Test	Referens- standard	Kompetens
Tegnander 2006 [47] Norge	Kohort 1991–2001	Oselekerad n=29 460 (av 30 149)	4K-bild + kärl v 18 fr o m 1995 FU v 20 om oklart v 18	Klinisk FU (flera år)	God (välutbildade sonografer)
Vergani 1992 [51] Italien	Kohort? 1987–1989 Retro- spektiv?	Oselek- terad? n=5336	4K-bild v 18–20	Klinisk FU	Blandad (läkare med 2 månaders till 8 års erfarenhet)

* FPR = Falsk positiv frekvens (definierat som 1 minus specificitet).

** "Success rate", andel foster där hjärtanatomien kunde granskas tillfredsställande.

*** Det är oklart om dessa siffror gäller screeningundersökningen eller efterföljande riktad undersökning av specialist i fosterhjärtundersökning.

4K-bild = Fyrkammarsbild; FU = Follow-up; RUL = Rutinultraljud; v = Graviditetsvecka

Resultatmått	Prevalens %	Sensi- tivet	Test- positiv frekvens, %	Falskt positiv* frekvens, %	"Success rate"*** NUPP	Bevisvärde Kommentarer
Mindre hjärtfel (definierat). Foster med kromosomfel och fler missbildningar ingår	1,1	3,6% (12/333)	?	?	?	Högt
Hjärtfel, odefinierat foster med kromosomfel ingår, ingår foster med fler missbildningar?	0,4	81% (26/32)	0,5%***	0,04%*** (2/5 304)	95%	Medelhögt Osannolikt hög sensitivitet, oklart varför

Tabell 3.2.2.6 Effektivitet av screening för hjärtfel med ultraljud vid graviditetsvecka 11–14.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Population Antal	Test	Referens- standard	Kompetens
Taipale 2004 [45] Finland	Kohort 1994–1996	Oselekerad n=4 789 (av 4 856) Ingår fler- börd?	TVS v 11–15 (13–14) 4K-bild	Klinisk FU	Medelgod? (barnmorska eller läkare)
Chen 2004 [12] Hong Kong	Kohort 1998– 2002	Högrisk ≥35 år n=1 609 (av 1 685)	TAS +/- TVS 4K-bild	Klinisk FU	Mycket hög (läkare med 10 års erfa- renhet)
Carvalho 2002 [11] Brasilien	Kohort 1995– 2000?	Uppges oselekerad men är troli- gen högrisk. 2 583 gravi- diteter (ingår fler- börd?) Antal foster anges ej	TAS +/- TVS v 11–14 4K-bild undersök- tes inte. Om ökad NUPP gjor- des FEKO	Klinisk FU	Hög (2 specialis- ter i foster- medicin, 1 specialist i FEKO, 5 med 2 års erfarenhet av fosterultra- ljud)
Westin 2006 [54] Sverige	RCT 1999– 2002	Oselekerad. Här redovi- sas resulta- ten för dem som under- söktes vid 12 veckor n=18 148 (flerbörd ingår)	TAS v 12–14 4K-bild	Klinisk FU (1 år)	Låg för 4K-bild v 12 (barn- morskor med erfa- renhet av 18-veckors ultraljud)

Resultatmått	Prevalens %	Sensitivitet	Test-positiv frekvens, %	Falskt positiv* frekvens, %	"Success rate"*** NUPP	Bevisvärde Kommentarer
Hjärtfel, (definition?). Ingår foster med fler missbildningar och kromosomfel	0,5	0/25	0		4K-bild 31%	Högt Troligen ingår alla typer av hjärtfel
Hjärtfel. Foster med fler missbildningar och kromosomfel ingår	0,7	58% (7/12)	1,2%	0,3% (5/1587)	100%?	Medelhögt Oklar FU. Troligen ingår alla typer av hjärtfel
Hjärtfel, alla. Foster med fler missbildningar och kromosomfel ingår troligen	0,9? (antal foster anges ej)	4% (1/24)	?		100%?	Medelhögt Oklar selektion, bortfall och FU. Oklart om upptäckt är beräknat per foster eller per missbildning.
Svåra hjärtfel (inkluderar vissa VSD). Kromosom felmissbildningar och kromosomfel ingår	0,34	1,6% (1/61)	0,006%	0	57% 4K-bild v 12-14	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.2.6 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Population Antal	Test	Referens- standard	Kompetens
Rustico 2000 [39] Italien	Kohort 1991–1997	Oselekerad, 4% högrisk ingår n=4 785 (flerbörd ingår)	TVS 4K-bild + kärl FEKO + Doppler vid misstanke om miss- bildning	Klinisk FU	Blandad (läkare där 5 av 7 hade <1 års erfa- renhet)

* Falskt positiv frekvens definieras som 1 minus specificitet.

** "Success rate", andel foster där hjärtanatomien kunde granskas tillfredsställande.

4K-bild = Fyrkammarsbild; FEKO = Fosterekokardiografi; FU = Follow-up;

NUPP = Nackupplärning; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning;

TAS = Transabdominell ultraljudsundersökning; TVS = Transvaginal ultraljudsundersökning; v = Graviditetsvecka

Resultatmått	Prevalens %	Sensi- tivitet	Test- positiv frekvens, %	Falskt positiv* frekvens, %	"Success rate"*** NUPP	Bevisvärde Kommentarer
Hjärtfel, alla. Kromosom- felmissbild- ningar och kromosomfel ingår	0,9	10% (4/41)	0,1%	FPR 0,02% (1/4744)	48% Ökade med tiden (första 21 månader sämre än 2 efter- följande 2-årspe- rioder)	Högt

Tabell 3.2.2.7 Resultat av den svenska NUPP-studien avseende prenatal diagnostik av hjärtmisbildningar.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Interven- tion
Westin 2006 [54] Sverige	RCT 1999– 2002	Att jämföra två modeller av ultraljuds-screening med hänsyn till antenatal upptäckt av hjärtmisbildningar	Oselekterad/mixad Arm 1: Första trimestern 12–14 v Arm 2: Andra trimestern 15–20 v Moderns ålder: Arm 1: 30,1±4,9 Arm 2: 30,2±4,9 Antal foster: 39 572 graviditeter randomiserade 36 108 foster inkluderade i analys Arm 1: 18 053 Arm 2: 18 055	Ultraljud v 12
Westin 2006 [53] Sverige	Kohort 1999– 2002	Att utvärdera NUPP som markör för hjärtmisbildning hos foster med normal karyotyp	Oselekterad/mixad första trimestern 12–14 v Moderns ålder: 30,1±4,9 Antal foster: 16 383	Ultraljud NUPP

NUPP = Nackupplarning; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning;
v = Graviditetsvecka

Kontroll	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Ultraljud v 18	Mycket god för undersökningar i andra trimestern (fyrkammarsbild). Osäker för undersökningar i första trimestern	Hjärtmissbildningsdiagnos på barnet	<p>Test: Första trimestern screening Sjukdom: Hjärtmissbildning allvarlig Prevalens: 0,34% "Detection rate": 11% Testpositiva: 0,09% (?)</p> <p>Test: Andra trimestern screening Sjukdom: Hjärtmissbildning allvarlig Prevalens: 0,33% "Detection rate": 15% Testpositiva: 0,10% (?)</p>	<p>Medelhögt</p> <p>Kompetensen för undersökningar av fosterhjärta i första trimestern var troligen bristfällig. Otillräcklig power för att visa skillnader. Relevant för svenska förhållanden</p>
Referensstandard: Hjärtmissbildningsdiagnos på barnet	God	Hjärtmissbildning	<p>Test: NT Sjukdom: Hjärtmissbildning Prevalens: 0,78% "Detection rate": 10,2% Testpositiva: 2,7%</p> <p>Test: NUPP Sjukdom: Hjärtmissbildning allvarlig Prevalens: 0,34% "Detection rate": 14,5% Testpositiva: 2,7%</p>	<p>Medelhögt</p> <p>Stort material, väl bearbetat. Relevant för svenska förhållanden</p>

Referenser

1. SBU. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1998. SBU-rapport nr 139.
2. Achiron R, Weissman A, Rotstein Z, Lipitz S, Mashiach S, Hegesh J. Transvaginal echocardiographic examination of the fetal heart between 13 and 15 weeks' gestation in a low-risk population. *J Ultrasound Med* 1994;13:783-9.
3. Bartlett JM, Wypij D, Bellinger DC, Rappaport LA, Heffner LJ, Jonas RA, et al. Effect of prenatal diagnosis on outcomes in D-transposition of the great arteries. *Pediatrics* 2004;113:e335-40.
4. Bilardo CM, Pajkrt E, de Graaf I, Mol BW, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:401-6.
5. Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999;99:916-8.
6. Borruto F, Comparetto C, Acanfora L, Bertini G, Rubaltelli FF. Role of ultrasound evaluation of nuchal translucency in prenatal diagnosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002;29:235-41.
7. Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. Accuracy of transvaginal sonography for diagnosis of complete atrioventricular septal defect in early pregnancy. *Am J Cardiol* 2003;91:903-6.
8. Buskens E, Grobbee DE, Frohn-Mulder IM, Stewart PA, Juttman RE, Wladimiroff JW, et al. Efficacy of routine fetal ultrasound screening for congenital heart disease in normal pregnancy. *Circulation* 1996;94:67-72.
9. Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart* 2002;88:387-91.
10. Carvalho JS, Moscoso G, Ville Y. First-trimester transabdominal fetal echocardiography. *Lancet* 1998;351:1023-7.
11. Carvalho MH, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn* 2002;22:1-4.
12. Chen M, Lam YH, Lee CP, Tang MH. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities at 12 to 14 weeks in Hong Kong. *Prenat Diagn* 2004;24:92-7.
13. Copel JA, Tan AS, Kleinman CS. Does a prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short-term outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:237-41.
14. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP, et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:392-9.
15. D'Ottavio G, Meir YJ, Rustico MA, Pecile V, Fischer-Tamaro L, Conoscenti G, et al. Screening for fetal anomalies by ultrasound at 14 and 21 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:375-80.

16. Eapen RS, Rowland DG, Franklin WH. Effect of prenatal diagnosis of critical left heart obstruction on perinatal morbidity and mortality. *Am J Perinatol* 1998;15:237-42.
17. Economides DL, Whitlow BJ, Braithwaite JM. Ultrasonography in the detection of fetal anomalies in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:516-23.
18. Eurenium K, Axelsson O, Cnattingius S, Eriksson L, Norsted T. Second trimester ultrasound screening performed by midwives; sensitivity for detection of fetal anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:98-104.
19. Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002;87:67-9.
20. Guariglia L, Rosati P. Transvaginal sonographic detection of embryonic-fetal abnormalities in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;96:328-32.
21. Haak MC, Bartelings MM, Gitzenberger-De Groot AC, Van Vugt JM. Cardiac malformations in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: ultrasound diagnosis and postmortem morphology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:14-21.
22. Hafner E, Scholler J, Schuchter K, Sterniste W, Philipp K. Detection of fetal congenital heart disease in a low-risk population. *Prenat Diagn* 1998;18:808-15.
23. Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10–13 in 4233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn* 1998;18:29-34.
24. Hafner E, Schuller T, Metzenbauer M, Schuchter K, Philipp K. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in a low-risk population. *Prenat Diagn* 2003;23:985-9.
25. Hernadi L, Torocsik M. Screening for fetal anomalies in the 12th week of pregnancy by transvaginal sonography in an unselected population. *Prenat Diagn* 1997;17:753-9.
26. Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:22-9.
27. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81-5.
28. Jaeggi ET, Sholler GF, Jones OD, Cooper SG. Comparative analysis of pattern, management and outcome of pre- versus postnatally diagnosed major congenital heart disease: a population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:380-5.
29. Josefsson A, Molander E, Selbing A. Nuchal translucency as a screening test for chromosomal abnormalities in a routine first trimester ultrasound examination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:497-9.
30. Kirk JS, Comstock CH, Lee W, Smith RS, Riggs TW, Weinhouse E. Sonographic screening to detect fetal cardiac anomalies: a 5-year experience with 111 abnormal cases. *Obstet Gynecol* 1997;89:227-32.

31. Kumar RK, Newburger JW, Gauvreau K, Kamenir SA, Hornberger LK. Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally. *Am J Cardiol* 1999;83:1649-53.
32. Levi S, Zhang WH, Alexander S, Viart P, Grandjean H. Short-term outcome of isolated and associated congenital heart defects in relation to antenatal ultrasound screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:532-8.
33. Lopes LM, Brizot ML, Lopes MA, Ayello VD, Schultz R, Zugaib M. Structural and functional cardiac abnormalities identified prior to 16 weeks' gestation in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:470-8.
34. Luck CA. Value of routine ultrasound scanning at 19 weeks: a four year study of 8849 deliveries. *BMJ* 1992;304:1474-8.
35. Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307-10.
36. Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, Moscoso G, Campbell S, Thilaganathan B, et al. Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:106-10.
37. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102-5.
38. Ott WJ. The accuracy of antenatal fetal echocardiography screening in high- and low-risk patients. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1741-7; discussed 47-9.
39. Rustico MA, Benettoni A, D'Ottavio G, Fischer-Tamaro L, Conoscenti GC, Meir Y, et al. Early screening for fetal cardiac anomalies by transvaginal echocardiography in an unselected population: the role of operator experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:614-9.
40. Rustico MA, Benettoni A, D'Ottavio G, Maieron A, Fischer-Tamaro I, Conoscenti G, et al. Fetal heart screening in low-risk pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:313-9.
41. Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylostalo P, Heinonen OP. Fetal anomalies in a controlled one-stage ultrasound screening trial. A report from the Helsinki Ultrasound Trial. *J Perinat Med* 1994;22:279-89.
42. Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Valentin L, Bottinga R, Bui TH, et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: a randomized controlled trial in 39,572 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:537-45.
43. Satomi G, Yasukochi S, Shimizu T, Takigiku K, Ishii T. Has fetal echocardiography improved the prognosis of congenital heart disease? Comparison of patients with hypoplastic left heart syndrome with and without prenatal diagnosis. *Pediatr Int* 1999;41:728-32.

44. Schwärzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10–14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1029-34.
45. Taipale P, Ammala M, Salonen R, Hiilesmaa V. Two-stage ultrasonography in screening for fetal anomalies at 13–14 and 18–22 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1141-6.
46. Tegnander E, Eik-Nes SH, Johansen OJ, Linker DT. Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks in a non-selected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:372-80.
47. Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blaas HG, Eik-Nes SH. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses – detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:252-65.
48. Todros T, Faggiano F, Chiappa E, Gaglioti P, Mitola B, Sciarrone A. Accuracy of routine ultrasonography in screening heart disease prenatally. Gruppo Piemontese for Prenatal Screening of Congenital Heart Disease. *Prenat Diagn* 1997;17: 901-6.
49. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2001;103:1269-73.
50. Weiner Z, Lorber A, Shalev E. Diagnosis of congenital cardiac defects between 11 and 14 weeks' gestation in high-risk patients. *J Ultrasound Med* 2002;21:23-9.
51. Vergani P, Mariani S, Ghidini A, Schiavina R, Cavallone M, Locatelli A, et al. Screening for congenital heart disease with the four-chamber view of the fetal heart. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1000-3.
52. Verheijen PM, Lisowski LA, Stoutenbeek P, Hitchcock JF, Brenner JI, Copel JA, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:798-803.
53. Westin M, Saltvedt S, Bergman G, Almstrom H, Grunewald C, Valentin L. Is measurement of nuchal translucency thickness a useful screening tool for heart defects? A study of 16,383 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:632-9.
54. Westin M, Saltvedt S, Bergman G, Kublickas M, Almstrom H, Grunewald C, et al. Routine ultrasound examination at 12 or 18 gestational weeks for prenatal detection of major congenital heart malformations? A randomised controlled trial comprising 36,299 fetuses. *BJOG* 2006;113:675-82.
55. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:929-36.
56. Zosmer N, Souter VL, Chan CS, Huggon IC, Nicolaides KH. Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:829-33.

3.2.3 Magnetisk resonanstomografi (MR) för fosterdiagnostik

Slutsatser

- MR kan användas som komplement till ultraljud för diagnostik av strukturella fostermissbildningar framför allt avseende fostrets centrala nervsystem och bröstorg (Evidensstyrka 3).
- MR är idag att betrakta som en icke fullt utvärderad metod och ytterligare studier behövs (Evidensstyrka 3).

Bakgrund

MR-teknik kom tidigt i bruk för fosterundersökningar. Det är emellertid under den senaste 10-årsperioden, som antalet publikationer om MR-undersökningar av foster ökat påtagligt. Huvudorsaken till detta är förbättrad teknik med kortare exponeringstider, som medfört att fosterrelser inte förhindrat god bildkvalitet liksom att medicinsk sedering inte behövt nyttjas. MR är en icke-joniserande teknik och riskerna för fostret torde vara små eller negligerbara. Ett uttalande från "Safety Committee of the Society for Magnetic Resonance Imaging" lyder: MR-undersökningar kan användas under graviditet om andra icke-joniserande bildgivande undersökningstekniker är inadekvata eller om undersökningen kan förväntas ge viktig information som annars skulle kräva exponering för joniserande strålning (exempelvis röntgen, dator-tomografi etc). Eftersom den teoretiska risken för fosterskada inträffar under organogenesen bör MR undvikas under första trimestern. Detta uttalande får anses gälla för utrustningar med en fältstyrka på 1,5 tesla.

Kontraindikationer för MR-undersökningar är metallclips exempelvis efter aneurysmbehandling, pacemaker och som relativ kontraindikation gäller klaustrofobi.

Frågeställningar

- Kan MR användas för diagnostik av strukturella missbildningar hos foster?
- Kan MR förbättra diagnostiken av ultraljudsbaserad diagnostik av strukturella missbildningar hos foster?

Metod

Se Kapitel 2 ”Metodik för den systematiska litteraturgenomgången”.

Resultat

De sökningar vi utförde innebar att 55 publikationer togs fram och bedömdes. Sjutton av dessa är icke systematiska översikter och 13 handlar inte alls om MR och fosterdiagnostik i tidig graviditet. Således återstår 25 publikationer, som finns tabulerade. Alla dessa kan rubriceras som fallserier. Sexton av rapporterna är retrospektiva genomgångar, åtta prospektivt upplagda serier och i två fall är det oklart hur studien genomförts.

Tjugofyra av arbetena är jämförelser mellan prenatalt ultraljud och prenatalt MR. Som regel har endast foster där ultraljud visat avvikelser ingått i studiepopulationerna och MR:s mervärdesinformation bedömts och, i vissa arbeten, även i vad mån MR påverkat handläggningen av den aktuella graviditeten. Två publikationer [1,13] är rena jämförelser mellan prenatalt ultraljud och prenatal MR-undersökning och en [18] jämför speciell neurosonografisk undersökning med MR hos foster där ultraljud primärt visat CNS-avvikelse. Ett arbete är en jämförelse av fetal biometri utförd med ultraljud respektive MR [21]. En publikation redovisar lungvolymsmätning med hjälp av prenatalt MR utan att jämföra med ultraljud [6]. Alla arbeten redovisar MR-undersökningar från såväl andra som tredje trimestern. Oftast anges under vilket graviditetsintervall MR-undersökningen utförts men det går inte att särskilja de individuella fall som undersökts i andra trimestern. Ibland finner man att diagnoser som MR inte sett i andra trimestern är identifierbara i tredje trimestern [13,14]. I flera rapporter har också upprepade MR-undersökningar gjorts. Bedömningarna av MR:s värde har gjorts på följande sätt:

1. En radiolog har bedömt MR-bilderna med vetskap om ultraljudsfyndet [2,8,10,11,15,19,22–24].
2. Bedömningarna av MR:s värde har gjorts vid en gemensam diskussion enligt konsensusförfarande där ultraljudsfyndet varit känt [3–5,7,9,16,17,25].
3. I en studie görs en jämförelse av fetal biometri mellan ultraljud och MR [21]. Radiologen som gjorde MR-mätningarna visste inte om ultraljudsfyndet.
4. En studie bedömer inte tilläggsvärdet utan är en ren jämförelse mellan prenatalt ultraljud och prenatalt MR [13]. En radiolog och en pediatrik neuroradiolog bedömde MR-bilderna utan att känna till ultraljudsfyndet.
5. En studie jämför förmågan att bedöma lesionsnivån vid myelomeningocele vid prenatalt ultraljud respektive MR [1]. Postnatal röntgen utgör referensstandard. Undersökaren som bedömde röntgenbilderna var blindad för de prenatala fynden.
6. En studie är en beskrivning av lungvolymsmätning via prenatalt MR utförd av en radiolog. Här jämförs inte med ultraljudsfynd [6].
7. I en studie undersöktes foster, som remitterats till en högspecialiserad enhet pga ultraljudsupptäckt CNS-avvikelse dels med neurosonografi utförd av en specialist, dels med MR. Jämförelsen som redovisas gäller neurosonografi kontra MR [18].
8. Beträffande några av studierna är det oklart hur bedömningarna gjorts [14,20].

Bevisvärdet för de 25 bedömda publikationerna har i endast ett fall bedömts som högt [1], i två fall medelhögt [8,21] och i övriga fall som lågt. Eftersom få publikationer har högt eller medelhögt bevisvärde har också studier med lågt bevisvärde medtagits.

Bedömbara bilder fås numera nästan alltid. Undersökningstiderna rapporteras till 30–40 minuter. Genomgående i publikationerna sägs att minskad fostervattenmängd (oligohydramnios) samt maternell fetma inte alls påverkar bildkvaliteten. MR-tekniken innebär att bilder fås av fostret i de tre huvudplanen. Några få foster har undersökts redan i första trimestern.

Tabell 3.2.3.1a och 3.2.3.1b ger en sammanfattning av hur MR-fynden bedömts jämfört med ultraljudsfynden. Endast fall som undersökts före vecka 22 respektive vecka 24 har medtagits i tabellerna. Det finns betydligt fler foster som undersökts under de aktuella graviditetsveckorna men de är inte möjliga att identifiera, eftersom de inte redovisas individuellt utan tillsammans med fall från tredje trimestern. Beträffande de fall där MR-fynden påverkat handläggningen finns också ”selection bias” eftersom fall där MR inte påverkat handläggningen ofta redovisas översiktligt och utan att graviditetslängden för de enskilda fallen kan säkerställas. Däremot finns vanligen detaljerade tabeller inkluderande graviditetslängd för de fall där MR påverkat handläggningen. Påverkan av handläggning via MR-fynd kan exempelvis vara att en kvinna valt avbrytande pga MR:s tilläggsinformation eller att en avvikelse, som misstänkts på ultraljud, kunnat avskrivas vid MR och graviditeten gått vidare [23].

Tabell 3.2.3.1a Antal foster som undersökts med ultraljud respektive MR före 22 fulla graviditetsveckor.

MR konfirmerat ultraljudsfyndet	9
MR givit ny information	26
MR givit mindre information än ultraljud	0
Totalt	35
MR påverkat handläggningen	7
MR inte påverkat handläggningen	2
Totalt	9

Tabell 3.2.3.1b Antal foster som undersökts med ultraljud respektive MR före 24 fulla graviditetsveckor.

MR konfirmerat ultraljudsfyndet	18
MR givit ytterligare information	35
MR givit mindre information än ultraljud	1
Totalt	54
MR påverkat handläggningen	15
MR inte påverkat handläggningen	10
Totalt	25

Referensstandarden varierar mellan studierna och inom studierna. För graviditeter, som gått till avbrytande, är referensstandarden oftast fosterobduktion. I de fall där levande barn fötts är referensstandarden antingen klinisk undersökning, bildgivande undersökningar såsom MR, ultraljud eller röntgen, operationsfynd eventuellt med PAD eller en kombination av dessa. Uppföljningstiderna anges oftast inte.

Tretton av de redovisade arbetena fokuserar på MR:s förmåga att bedöma centrala nervsystemet (CNS). Förutom arbetet om neurosonografi [18] finns en stor samstämmighet att MR är överlägset ultraljud vid CNS-bedömningar speciellt avseende corpus callosum agenesi, ventrikelvidgningar och migrationsstörningar. De fem rapporter, som behandlar torax framhåller att MR är ett potentiellt lovande verktyg att beräkna lungvolym, vilket har en potential att prognostisera lunghypoplasi. Däremot kan hjärtat för närvarande inte säkert bedömas med MR-teknik. MR skiljer också bättre på lever och lunga. Vid diafragma-bräck kan MR vara till hjälp för att avgöra huruvida levern ligger uppe i bröstkorgen eller inte. Om levern finns i bröstkorgen anses detta försämrade prognosen för fostret/barnet [12].

Vid bilaterala fetala urinvägsavvikelser kan MR vara till hjälp då ultraljudsfyndet är icke konklusivt [5].

Beträffande övriga organsystem såsom skelett och mag–tarmkanal finns få publikationer och underlaget för bedömning är osäkert.

I en studie har foster med ryggmärgsbräck undersökts med såväl ultraljud som MR prenatalt för att försöka bedöma lesionsnivån [1]. Referensstandarderna var postnatal röntgen. Lesionsnivån anses ha betydelse för prognosen för barnet. Ultraljudet var i 79 procent av fallen inom ± 1 nivå. Motsvarande siffra för MR var 82 procent.

I en studie används MR för att mäta lungvolym dels hos foster utan toraxförändringar, dels hos foster med suspekt lunghypoplasi [6]. Resultatet visar att fetal lungvolym kan beräknas med MR och att tekniken kan bli av värde för att skatta graden av lunghypoplasi.

Reichel och medarbetare jämför fetala huvudmått mätta med MR respektive ultraljud. Det föreligger en stark korrelation mellan MR- och ultraljudsmätningar och studien visar att MR kan användas för fetal biometri men att speciella MR-referenskurvor behövs [21].

Diskussion

Även om antalet publikationer om MR:s förmåga att diagnostisera fostermissbildningar är relativt stort är kvaliteten på studierna oftast låg. Inga studier har identifierats, som endast fokuserar på MR:s värde i tidig graviditet. Det vi vet är att dagens teknik nästan alltid är tillräcklig för att ge bedömbara bilder av foster. Fosterrörelser utgör inget hinder för detta. Ett undantag är fosterhjärtat, som ännu inte kan avbildas adekvat med MR. Dessutom tyder mycket på att oligohydramnios och maternell fetma, faktorer som försvårar ultraljudsundersökning av foster, inte påverkar bildkvaliteten vid MR-undersökningar. Eftersom MR-undersökningar kräver dyrbar utrustning, är förhållandevis tidskrävande och tillgängligheten begränsad är det mest sannolika att MR, om det får en plats i fosterdiagnostiken, blir ett komplement till ultraljud framför allt avseende undersökningar av fostrets centrala nervsystem och bröstorg.

Kunskapsluckor

Det behövs studier omfattande andra trimestern där MR:s förmåga bedöms i förhållande till dagens etablerade ultraljud. Det behövs också strikta planeringar så att jämförelserna görs efter en på förhand bestämd mall med undvikande av subjektiva värderingar. Det måste vara möjligt att randomisera till endera ultraljud respektive ultraljud plus MR antingen för alla typer av avvikelser eller för vissa organsystem där man funnit att MR tycks ha speciellt värde. Till dessa hör CNS och torax. Om de MR-utrustningar, som nu introduceras, med högre fältstyrkor kan användas för fosterundersökningar är helt okänt.

Tabell 3.2.3.1 Magnetisk resonanstomografi (MR) för fosterdiagnostik.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Aaronson 2003 [1] USA	Retrospektiv fallstudie 1997–2002	Att jämföra prenatalt abdo- minellt ultraljud med prenatal MR för bedömning av lesionsnivån vid myelomeningocele (MMC) hos foster	Högrisk. Ultraljud hade diagnostiserat MMC. Inga andra anomalier förelåg och fostren hade normal karyotyp. 21,4–29,4 v. 61 genomgick prenatal MR	Ultraljud MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Postnatal röntgenundersökning	God	Jämförelser beträffande lesionsnivå för prenatalt ultraljud och MR samt postnatal MR	I 80% av fallen visade prenatalt ultraljud och MR samstämmighet (inom ± 1 nivå). Både prenatalt ultraljud och prenatal MR uppvisade god överensstämmelse med postnatal röntgenundersökning (kappa-index 0,60 respektive 0,63)	Högt Välgjort arbete om än med begränsad frågeställning. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Blaicher 2003 [2] Österrike		Ger MR tilläggs- värde till ultraljud för att bedöma corpus callosum agenesi hos foster med bilateral lätt ventrikelvidgning	Högrisk. Alla foster hade CNS- avvikelser på ultraljud 27 (20–37) v. Moderns ålder: 28 (19–32) år. Antal foster: 41, åtta hade på ultraljud bilateral ventrikelvidgning och misstanke om corpus callosum agenesi. Dessa följdes prospektivt. Sex hade bilateral ventrikelvidgning på ultraljud men inte misstanke om corpus callosum agenesi. Dessa har bedömts retro- spektivt	Ultraljud MR
Blaicher 2004 [3] Österrike	Retrospektiv fallserie	Att utvärdera diagnostisk för- måga, påverkan på rådgivning och handläggning av MR-undersökning på foster med skelettanomalier	Högrisk. Skelett- avvikelser påvisade med ultraljud. 26 (21–34) v. Inget fall före 22 v, tre fall före 24 v. Moderns ålder: 26 (19–33) år. Antal foster: 14 (7 med spina bifida)	Ultraljud MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Utvärdering via journalmaterial inkluderande postnatalt ultraljud eller MR och neurologisk undersökning eller obduktion (2 fall)	Oklart	Jämförelse prenatalt MR med prenatalt ultraljud	I 8 fall med bilateral ventrikelvidgning där ultraljud misstänkt corpus callosum agenesi konfirmerades detta av MR i 4 fall. I 6 fall med bilateral ventrikelvidgning där ultraljud inte misstänkt corpus callosum agenesi visade MR att 2 fall hade detta. MR-diagnoserna konfirmerades via referensstandard	Lågt MR tycks ha bättre förmåga än ultraljud att bedöma corpus callosum agenesi. Relevant för svenska förhållanden
Genomgång av journalmaterial	Oklart	Prenatalt MR jämfördes med prenatalt ultraljud beträffande diagnostisk förmåga samt påverkan på rådgivning och handläggning via journalmaterial	Ultraljud hade bättre diagnostisk förmåga än MR i 10 fall. I 4 fall (alla med spina bifida) gav MR tilläggsinformation av värde för handläggningen. Rådgivning till föräldrarna förbättrades i 5 fall	Lågt Få fall och inga före 22 v. Begränsat informativt värde. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Breysem 2003 [4] Belgien	Retrospektiv fallserie 1996–2001	Utvärdera MR:s mervärde som diagnos- instrument samt om MR-fynd påverkar beslut och rådgivning	Högrisk. Avvikelse hade setts med ultraljud. 28,3 (19–39) v. Två fall före v 22, fem fall före v 24. Moderns ålder: 28 (18–41). Antal foster: 40	Ultraljud MR
Cassart 2004 [5] Belgien	Fallserie 1998–2002	Att bedöma till- läggsvärdet av prenatalt MR vid bilaterala urinvägs- anomalier påvisade med ultraljud	Högrisk. I alla fall hade ultraljud visat eller givit miss- tanke på bilaterala uropatier. Antal foster: 16	Ultraljud MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Kliniskt utfall Kliniska undersökningar inkluderande operation och bildgivande undersökningar med ultraljud, MR eller CT. Obduktion	Framgår inte klart. Erfarenhet av MR-undersökningar av foster synes dock föreligga	Jämförelse prenatalt ultraljud med prenatal MR och kliniskt utfall enligt referensstandard	Bedömbara MR-bilder erhöles vid 36 av 39 undersökningar. Tilläggsinformation av MR erhöles för 21 av 40 foster. Detta ledde till förbättrad handledning/rådgivning i 15 fall	Lågt Svag studie med många oklarheter. Vem har gjort bedömningarna? Hur lång tid förlöpte mellan ultraljud och MR-undersökning? Få fall i andra trimestern
Postnatale undersökningar ultraljud (12 fall), cystouretrografi (8 fall) och MR (1 fall). Obduktion utfördes av 4 fall som gick till avbrytande	Sannolikt god	Jämförelse prenatalt ultraljud med prenatalt MR med referensstandard	I 11 av de 16 fallen gav ultraljud och MR samma resultat, vilket också stämde med referensstandard. I 5 fall gav MR tilläggsinformation, vilket i 4 fall bidrog till ändrad handläggning	Lågt MR tillför kunskap vid bedömning av urinvägarna. Denna typ av avvikelser går ju ofta med oligohydramnios. Alla undersökningarna i denna serie gjordes i tredje trimestern. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Coakley 2000 [6] USA	Retrospektiv fallserie 1996–1998	Vilka biometriska parametrar korrelerar bäst med normal fetal lungvolym? Hur kan dessa användas för att utvärdera fetal lunghypoplasi?	Högrisk. Alla hade avvikelser på ultraljud. Normal bröstorg förelåg i 24 fall, misstänkt lunghypoplasi i 22 fall, varav 19 var diafragmabråck. Medelvärde 24 v. Moderns ålder: 32 (14–42) Antal foster: 46	Ultraljud MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Kliniskt utfall saknas	God	Jämförelse lungvolym hos referenspopulation och de med suspekt lunghypoplasi	MR-bilder var bedömbara i alla fall. Referensgruppen, med förväntad normal lungvolym, hade vid 18 v en lungvolym på 7,8 ml, vid 29 v 52,8 ml. Hos de med suspekt lunghypoplasi var lungvolymen vid 21 v 1,0 ml och 31 v 35,9 ml. Den relativa lungvolymen hos denna grupp varierade från 4,6% till 81,6%. Lungvolymen korrelerade med fetala biometrisk mått och graviditetslängd. Den bästa korrelationen förelåg med levervolym	Lågt MR kan användas för att mäta relativ lungvolym, vilket är av potentiellt intresse. Här har man inte relaterat mätningarna till kliniskt utfall. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Elchalal 2005 [7] Israel	Retrospektiv fallserie 1996–2004	Hur väl korrelerar antenatalt ultraljud respektive MR med postnatalt utfall hos foster med intrakraniella blödningar	Högrisk. Alla hade avvikelser på ultraljud. 21–40 v (nio fall före v 24, varav fem hade genom- gått MR). Moderns ålder: 22–41 Antal foster: 33	Ultraljud MR
Fong 2004 [8] Kanada	Retrospektiv fallserie 1999–2003	Att retrospektivt gå igenom ultra- ljudsfynd i fall av lissencefali i kombination med Miller-Diekers syndrom (MDS) för att se hur tidigt diagnosen skulle ha kunnat misstänkas och vilka fynd som kan inge misstanke	Högrisk. Dödfödda och levande barn med lissencefali förenat med MDS. 20–33 v. I tre fall gjordes prenatal MR (28–32 v) Antal foster: 7	Ultraljud MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Kliniska undersökningar inkluderande bildgivande tekniker hos levande födda. Fosterobduktion vid icke levande födda och döda postnatalet			Vad gäller MR fann man att av de 5 som undersöktes före v 24 kunde MR i 4 fall konfirmera ultraljudsdiagnosen och gav i ett fall säkrare diagnostik	Lågt Få fall i tidig graviditet. Relevant för svenska förhållanden
Prenatal och postnatal kromosomanalys	God	Retrospektiv jämförelse prenatalt ultraljud med MR	I de tre fall där ultraljud prospektivt gav misstanke om sjukdomen utfördes MR-undersökningar, som i alla fall kunde verifiera diagnosmisstanken. Retrospektiv genomgång av ultraljudsbilder visar att misstanke om sjukdomen kan fås efter 23 v	Medelhögt Handlar egentligen om ultraljudsfynd som kan leda till misstanke om lissencefali i kombination med MDS och om hur tidigt dessa förändringar kan ses. Prenatala MR-undersökningar sägs kunna verifiera diagnosmisstanken (3 fall). Alla MR-undersökningar utfördes i tredje trimestern. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Frates 2004 [9] USA	1998–2000	Att jämföra prenatalt ultraljud och MR för diagnostik av fetala anomalier	Högrisk. Avvikelse först noterat vid ultraljud. 18–37 v Antal foster: 27	Ultraljud MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Kliniskt utfall. Ultraljud jämfördes med MR och postnatal evaluering	God. Alla MR-bilder bedömdes av en person med lång erfarenhet. Denna person hade tillgång till ultraljudsresultaten	Jämförelse prenatalt ultraljud med prenatal MR avseende diagnostik av fetala anomalier	I 7 fall förelåg total överensstämmelse ultraljud-MR-postnatal evaluering. I 7 fall gav MR korrekt tilläggsinformation jämfört med ultraljud. I 3 fall ändrade MR till korrekt diagnos jämfört med ultraljud. I 4 fall var MR fel och ultraljud rätt. I 7 fall var både MR och ultraljud fel jämfört med postnatalt utfall	Lågt Subjektiv värdering av tilläggsvärdet. Postnatal utvärdering på olika sätt. Litet material. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Hill 2005 [10] USA	Retrospektiv fallserie 1996–2003	Att bedöma till- läggvärde av prenatalt MR vid abdominella av- vikelser hos foster	Högrisk. Alla hade avvikelser eller misstänkta avvikel- ser vid ultraljud. MR gjordes endast i de fall ultraljud var inkonklusivt. 25 (18–39) v. Av de 6 fall som är uppföljda här var 2 före v 24. Moderns ålder: 30 (14–48) Antal foster: 8 med abdominella avvikelser (422 undersökta totalt)	Ultraljud MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Journalmaterial omfattande såväl kliniska anteckningar, radiologiska utlåtanden och histopatologi	God	Tilläggsvärde av MR jämfört med ultraljud. Tilläggsvärde definierat som att MR-tolkningen stämde bäst med slutdiagnosen	Av 8 fall kunde 2 icke följas upp. I 3 fall (hemakromatos, subdiafragmatisk sequestrering och cecal atresi) gav MR tilläggsinformation. I 2 fall (ektopisk uretär och hepatiskt hemangiom) gav ultraljud bättre information än MR. I 1 fall (mesenterialt lymfangiom) var båda metoderna jämförbara	Lågt Få fall med ovanliga åkommor. Att uppfattas som en pilotstudie. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Ismail 2002 [11] Stor- britannien	Retrospektiv 1998–2001	Att jämföra ultraljud med MR avseende korrekt diagnos av antena- talt misstänkt fetal CNS-missbildning	Högrisk. 27 MR- undersökningar på indikationen suspekt CNS-miss- bildning vid ultra- ljud där ytterligare undersökning ansågs befogad. Ultraljud 20–34 v (medel 26). MR 21–34 v (medel 28). Moderns ålder: 28,5. Antal foster: 27 (1 bortfall)	Ultraljud MR
Kitano 2005 [12] Japan	Retrospektiv fallserie 2002–2004	Att behandla nyfödda barn med känt diafragma- bräck enligt en viss policy och se om de som enligt prenatalt MR hade levern i torax respektive levern nedanför torax hade olika prognos	Högrisk. Antal foster: 30	MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Kliniskt utfall, postpartala undersökningar eller obduktion	God. Ultraljud hög hela perioden. MR medelgod, mindre bra i början av studieperioden	Jämförelse ultraljud med MR och kliniskt utfall	Jämförelse ultraljud respektive MR med "gold standard" dvs fosterobduktion eller postpartal undersökning av barnet. MR konfirmerade i 15 fall (58%), ändrade till korrekt i 7 fall (27%). I 4 av dessa fall fann MR inga avvikelser. MR tog fel i 4 fall (15%, 3 av dessa fall inföll under studieperiodens första del)	Lågt Retrospektiv studie. De flesta fallen undersökta relativt sent i graviditeten. Relevant för svenska förhållanden
Kliniskt utfall	Oklart	Postnatalt utfall	Fyra barn dog intrauterint. Av de som föddes med levern nere enligt MR överlevde 13 av 14 utan ECMO-behandling. Av de 12 som hade levern uppe enligt MR överlevde fyra. Fem behandlades med ECMO	Medelhögt Det framgår inte om dessa undersökningar är gjorda i tidig graviditet och vi vet således inte om detta är tidig fosterdiagnostik. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Kubik-Huch 2000 [13] Schweiz	Fallserie	Att jämföra prenatalt MR med ultraljud. Detta är en ren jämförelse, således ingen bedömning av MR:s tilläggsvärde	Högrisk. Misstanke om fetal anomaly eller uterin ano- mali. 9–39 v (medel 27 v). Antal foster: 30	Ultraljud MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Bildgivande undersökningar eller obduktion (10 fall)	God	Prenatalt ultraljud jämfört med prenatal MR och referensstandard	Alla MR-undersökningar kunde bedömas. För de flesta organsystem gav MR bättre information med stigande graviditetslängd. MR skilde sig inte från ultraljud beträffande den generella förmågan att upptäcka avvikelser. MR var något bättre beträffande CNS. I 3 fall korrigerade MR ultraljuddiagnosen. MR presterade sämre än ultraljud beträffande hjärtavvikelser och bedömning av extremiteter	Lågt Blindad jämförelse ultraljud/MR, vilket är unikt. Tiden mellan ultraljud och MR-undersökningen framgår ej. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Launay 2002 [14] Frankrike	Retrospektiv fallserie	Kan prenatal MR-undersökning förbättra diagnostik och handläggning i fall där ventrikelvidgning diagnostiserats hos foster med ultraljud?	Högrisk. Ventrikelvidgning konstaterat vid ultraljud. 30 (23–38) v. Moderns ålder: 28 (16–39). Antal foster: 61	Ultraljud MR
Levine 2003 [15] USA	Annan typ 1996–2002	Ger MR-undersökning av foster med CNS-avvikelse tilläggsvärde jämfört med ultraljud? Ändras diagnostik eller påverkas handläggningen?	Högrisk. Avvikande ultraljud eller anamnestic belastning. 14–40 v. Antal foster: 214 (242 undersökningar)	Ultraljud MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Kliniskt utfall. Postnatal uppföljning i minst 6 månader. Infektions-screening eller karyotyp. MR "när diagnosen var uppenbar"		Jämförelse prenatalt MR med ultraljud och referensstandard	MR gav ytterligare information i 32,8% av fallen. I 13 fall (21,3%) kunde etiologin förklaras vid MR-undersökningen. Två falskt negativa fall konstaterades efter MR ("MR gjordes för tidigt")	Medelhögt Få fall från andra trimestern. Relevant för svenska förhållanden
Obduktion, kirurgi, bildgivande undersökningar och fysikalisk undersökning. I 30 fall som gick till avbrytande finns vare sig obduktion eller bildgivande undersökning	God. MR utfördes inom 2 dygn från ultraljudet	Mervärde av MR. Ändring av handläggning	MR ändrade diagnosen i 31,7%, oftare vid sen graviditet. Handläggningen ändrades i 18,5% av fallen	Lågt Ovanligt många fall, men jämfört med andra studier sämre kvalitet framför allt vad gäller uppföljningen. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Levine 2003 [16] USA, Kanada	Retrospektiv fallserie 1995–2001	Att beskriva hur fetala torakala avvikelse ser ut på MR och att bedöma om MR tillför informa- tion jämfört med ultraljud	Högrisk. Avvikelse konstaterade vid konfirmerande ultraljundsunder- sökning. 25,2 (16–38) v. Antal foster: 76 (75 graviditeter)	Ultraljud MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Kliniskt utfall. Klinisk undersökning (2). Kombinationer av eller enbart postnatal ekkardiografi, postnatal bildgivande undersökning, kirurgi med PAD eller obduktion. I 11 fall gjordes ingen postnatal undersökning alls	Sannolikt god	Jämförelse prenatal MR/konfirmerande ultraljudsundersökning med referensstandard	I 28 fall (38%) ändrade MR diagnos eller gav ytterligare information. I 19 av dessa fall konfirmerades de prenatala MR-fynden. I övriga 9 gjordes ingen postnatal undersökning eller så var den postnatala undersökningen inte tillräckligt god för att verifiera de prenatala fynden. I 6 fall (8%) påverkades handläggningen. Bedömbara MR-bilder erhöles utom i ett fall med kongenitalt hjärtfel	Lågt Relativt få fall i andra trimestern. Subjektiv bedömning beträffande ändring i handläggning. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Levine 2002 [17] USA	Retrospektiv fallserie 1995–2000	Att belysa MR-fynd vid undersökning av hjärnventrik- larna hos foster samt att jämföra dessa med motsva- rande ultraljuds- fynd	Högrisk. Avvikelse er (ej bara CNS) hos foster konsta- terat vid ultraljud. Även avvikelser i placenta eller moderns uterus eller adnex förelåg som indikation liksom normala ultraljudsfynd men där kvinnan hade en anamnes talande för ökad risk för CNS-avvi- kelse hos fostret. 25,7 (16,0–39,5) v. Antal foster: 204	Ultraljud MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Bildgivande undersökningar efter förlossning, fynd vid kirurgi, obduktion, fysisk undersökning + klinisk uppföljning inkluderande bildgivande undersökningar samt prenatala undersökningsfynd (27 fall)	God	Jämförelse prenatalt ultraljud med prenatal MR. Tre författare bedömde oberoende ultraljud och MR-fynd. Vid oenighet diskussion tills konsensus nåddes	Ultraljud och MR visade samma fynd i 77% av undersökningarna. Lätt dilatation av framför allt bakhornen sågs bara på MR-bilder. Kolpocefali sågs oftare på MR-bilder. Angulär konfiguration av sidoventriklarna sågs på 11 MR-bilder och bara en ultraljudsbild. Alla hade spina bifida. Mätningar av ventrikelvidd visade ingen skillnad mellan MR och ultraljud	Lågt Det handlar om ett begränsat område nämligen hjärnventriklarnas utseende vid ultraljud respektive MR-undersökning. Bra försök att minska bias vid jämförelserna prenatalt ultraljud/prenatal MR. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Malinger 2004 [18] Israel	Fallserie 2000–2002	Att utvärdera om prenatalt MR ger värdefull klinisk information jäm- fört med speciell neurosonografi hos foster med hjärn- anomalier	Högrisk. Alla hade avvikelse eller misstänkta avvikel- ser vid den ultra- ljudsundersökning som föranledde remiss (remitte- rande ultraljud) MR 23–37 (medel 30,2) v. Neurosonografi 22–37,5 (medel 29,3) v. Antal foster: 42	Ultraljud Neuroso- nografi MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Obduktion efter avbrytande (8), efter intrauterin fosterdöd (1), neurologisk undersökning i kombination med bildgivande undersökningar (29), CT (1), MR (1), endast neurologisk undersökning (1) och bortfall (1)	Utmärkt beträffande neurosonografi, sannolikt god beträffande MR	Jämförelse remitterande ultraljudsundersökning med neurosonografi och MR med referensstandard	Både MR och neurosonografi var överlägset remitterande ultraljud vad gäller sensitivitet, specificitet, PPV och NPV. Neurosonografi och MR gav samma diagnos i 29 fall. Neurosonografi var mer rätt i 7 fall, MR mer rätt i tre fall. I 3 fall tolkade MR och neurosonografi avvikelser ur olika aspekter	Lågt Annorlunda upplägg där en speciell neurosonografisk undersökning jämförs med MR. Den neurosonografiska undersökningen var mycket speciell med hög kompetens. Så tycks inte ha varit fallet med MR-undersökningen varför jämförelsen haltar. Båda metoderna presterade bättre än fynden vid den remitterande ultraljudsundersökningen. Få fall före tredje trimestern. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Matsuoka 2003 [19] Japan	Fallserie 1997–2001	Att jämföra ultra- ljud med MR för att utvärdera fetala torakala anomalier och avgöra om MFR gav tilläggs- information	Högrisk. Ultraljud hade visat avvikel- kelse. 18–33 v. Moderns ålder: 22–35. Antal foster: 7	Ultraljud MR
Mikhailov 2004 [20] Tatarstan	Fallserie	Studie på ryska. Endast abstrakt har vi kunnat läsa. Att undersöka vilken potential prenatalt MR har för diag- nostik av foster- missbildningar	Högrisk: Alla hade avvikelse eller misstänkta avvikel- ser på ultraljud. Antal foster: 28	

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Kliniskt utfall; Postnatale undersökningar inkluderande obduktion, fynd vid kirurgi och patologi	God. En person, som hade tillgång till ultraljudsresultatet, bedömde MR-bilderna och avgjorde om MR tillförde information	Ultraljud jämfördes med MR. Som gold standard gällde postnatal diagnos eller obduktion	MR och ultraljud stämde överens i 6 fall av 7. I 5 av dessa var diagnosen rätt. I 1 fall hade både MR och ultraljud fel. Ett foster med bronkialstenos hade diagnostiserats som CCAM III. I 1 fall diagnostiserade MR esofagusatresi. Ultraljud hade inte kunnat påvisa detta säkert. MR skiljer lättare på lever, lunga och tarm. I 1 fall med kylotorax kunde MR påvisa förhöjt intratorakalt tryck. MR utfördes inom en vecka efter ultraljudet	Lågt Alla fall utom ett gäller sen graviditet. Få fall. Relevant för svenska förhållanden
Oklart	Oklart	Att se om MR ger mervärde till ultraljud vid fosterdiagnostik	Tillägg av MR innebär att vissa fostermissbildningar ses tydligare	Lågt Artikel på ryska där bara abstraktet lästs, därför många oklarheter. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Reichel 2003 [21] USA	Retrospektiv fallserie 2001–2002?	Att jämföra fetala huvudmått mätta med MR med motsvarande mått mätta med ultra- ljud hos foster med och utan CNS- anomalier	Högrisk. 25 fall hade CNS-avvi- kelsor på ultraljud, 22 fall hade andra avvikelsor eller var undersökta på annan indikation t ex cervixbedöm- ning. De fall togs med där sparade bilder medgav mätningar. 26 (14–36) v. Antal foster: 25 med CNS-avvi- kelse, 22 utan CNS-avvikelse	Ultraljud MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Ultraljudsmätningar	God	Jämförelse BPD, HC, transcerebellär vidd (TCV) mellan prenatal MR och prenatalt ultraljud	Hos foster utan CNS-anomalier konstaterades en signifikant korrelation mellan MR-, ultraljudsmätningar och gestationslängd för såväl BPD, HC som TCV. För de med CNS-anomalier sågs också en korrelation för BPD och HC mellan MR och ultraljud. TCV-mätningarna var för få. BPD-måtten var genomgående högre för MR i gruppen med CNS-anomalier	Medelhögt Studien visar att MR kan användas för fetal biometri men att speciella MR-referenskurvor behöver tas fram. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Valsky 2004 [22] Israel	Retrospektiv fallserie 1999–2002		Högrisk. Isolerad mild ventrikeldila- tation påvisad vid ultraljudsunder- sökning. Normal karyotyp och nega- tiv CMV-serologi. 25,3 (19–34) v. Moderns ålder: 29,9 ± 4,3 (SD). Antal foster = 36	Ultraljud MR
Whitby 2004 [23] Stor- britannien	Fallserie		Högrisk. Ultraljud visat misstanke om CNS-avvikelse eller varit förenat med diagnostiska svårigheter. 16–39 v (22 fall före v 22, 48 fall före v 28, 52 fall senare än 24 fulla v). Antal foster: 100	Ultraljud MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Via journaler, telefonintervjuer med föräldrar eller barnläkare om vilka undersökningar som gjorts, om barnen gick på kontroller på neurolog-klinik och vilka resultat de neurologiska bedömningarna gett	God	Jämförelse prenatalt ultraljud/prenatalt MR med referensstandard	Alla MR-undersökningar gick att bedöma. I 31 fall (86,1%) var MR-fynden desamma som ultraljudsfynden. I 2 fall (5,6%) visade MR normalfynd. I 3 fall (8,3%) gav MR tilläggsinformation	Lågt Få fall från andra trimestern. Stort bortfall vad gäller uppföljningen. Vi vet inte exakt vilka som inte kunde följas upp. Oklart hur jämförelserna utfördes. Relevant för svenska förhållanden
Kliniskt utfall. Vid avbrytanden gjordes obduktion och/eller MR. Levande födda barn genomgick klinisk undersökning och bildgivande undersökning av CNS	God. MR gjordes inom fyra dagar från ultraljudet	Jämförelse ultraljud-MR med kliniskt utfall	52 fall identiska resultat. I 12 fall gav MR ytterligare information, men handläggningen påverkades ej. I 35 fall ändrade MR diagnos eller gav information som skulle ha kunnat ändra handläggningen. I 11 fall där ultraljud visat misstanke på avvikelse, visade MR normala förhållanden	Lågt 48 fall hade lägre graviditetslängd än 24 v. Subjektiva bedömningar av mervärdet. 52 fall hade längre graviditetslängd än 24 v och är således inte tidig fosterdiagnostik

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Whitby 2004 [24] Stor- britannien	Fallserie	Jämförelse MR postmortalt med prenatalt ultraljud och prenatalt MR	Högrisk. Ultraljud hade visat CNS- avvikelser. 18–36 v 5 före 22 v, sju före 24 v. Moderns ålder: 22–45. Antal foster: 12	Ultraljud MR

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
MR postmortalt (12), obduktion (10)	God	Jämförelse prenatalt ultraljud med prenatalt MR med kombinationen MR postmortalt och obduktion som referensstandard	Prenatalt ultraljud gav rätt diagnos i 5 fall (42%). Prenatalt MR gav rätt diagnos i 12 fall (100%). I 2 fall gav MR tilläggsinformation som var av vikt för rådgivning/handläggning. I 1 fall gav obduktion tilläggsinformation. I 1 fall gav MR postmortalt tilläggsinformation jämfört med obduktion. I de 2 fall som inte obducerades gav MR postmortalt säker diagnos	Lågt Välgjort och noggrant arbete om än med få fall. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.2.3.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Test
Williams 2004 [25] USA	Retrospektiv fallserie 1996–2002	Att ta fram en bio- metrisk algoritm för att beräkna relativ lungvolym hos foster med normala lungor och att applicera denna algoritm på foster med känd lunghypoplasi	Högrisk. Alla foster hade någon form av avvikelse på ultraljud. Refe- rensgruppen hade inga avvikelser beträffande bröst- korgen. Referensgrup- pen 24 (18–38) v, studiegruppen 25 (21–36) v. Moderns ålder: referensgruppen 30 (17–47) år, studiegruppen 30 (17–47) år. Antal foster: 114	Ultraljud MR

BPD = Biparietal diameter; CCAM III = Congenital cystisk adenomatoid malformation;
 CMV = Cytomegalvirus; CT = Computed tomography (datortomografi);
 ECMO = Extra corporal membran oxygenering, dvs syresättning utanför
 kroppen genom ett membran; HC = Huvudomfång; MMC = Myelomeningocele;
 MR = Magnetröntgen; NPV = Negativt prediktionsvärde;
 PAD = Patologisk anatomisk diagnos; PPV = Positivt prediktionsvärde
 TCV = Transcerebellär vidd; v = Vecka, veckor

Referensstandard	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Jämförelser mellan två grupper	God	Relativ lungvolym hos "friska" foster jämfört med "sjuka" med känd eller förmodad lunghypoplasi. De flesta foster i den gruppen hade diafragma-bräck	Hos foster med normal bröstkorg varierade den relativa lungvolymen mellan 51–134%. Hos foster med lunghypoplasi var motsvarande siffror 6–70%	Lågt Handlar om beräkning av relativ lungvolym för att bedöma risken för lunghypoplasi. Ett arbete av intresse. Dock inte relaterat till kliniskt utfall. Relevant för svenska förhållanden

Referenser

1. Aaronson OS, Hernanz-Schulman M, Bruner JP, Reed GW, Tulipan NB. Myelomeningocele: prenatal evaluation – comparison between transabdominal US and MR imaging. *Radiology* 2003;227:839-43.
2. Blaicher W, Mittermayer C, Messerschmidt A, Deutinger J, Bernaschek G, Prayer D. Fetal skeletal deformities – the diagnostic accuracy of prenatal ultrasonography and fetal magnetic resonance imaging. *Ultraschall Med* 2004;25:195-9.
3. Blaicher W, Prayer D, Mittermayer C, Pollak A, Bernert G, Deutinger J, Bernaschek G. Magnetic resonance imaging in foetuses with bilateral moderate ventriculomegaly and suspected anomaly of the corpus callosum on ultrasound scan. *Ultraschall Med* 2003;24:255-60.
4. Breyssem L, Bosmans H, Dymarkowski S, Schoubroeck DV, Witters I, Deprest J, et al. The value of fast MR imaging as an adjunct to ultrasound in prenatal diagnosis. *Eur Radiol* 2003;13:1538-48.
5. Cassart M, Massez A, Metens T, Rypens F, Lambot MA, Hall M, Avni FE. Complementary role of MRI after sonography in assessing bilateral urinary tract anomalies in the fetus. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:689-95.
6. Coakley FV, Lopoo JB, Lu Y, Hricak H, Albanese CT, Harrison MR, Filly RA. Normal and hypoplastic fetal lungs: volumetric assessment with prenatal single-shot rapid acquisition with relaxation enhancement MR imaging. *Radiology* 2000;216:107-11.
7. Elchalal U, Yagel S, Gomori JM, Porat S, Beni-Adani L, Yanai N, Nadjari M. Fetal intracranial hemorrhage (fetal stroke): does grade matter? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:233-43.
8. Fong KW, Ghai S, Toi A, Blaser S, Winsor EJ, Chitayat D. Prenatal ultrasound findings of lissencephaly associated with Miller-Dieker syndrome and comparison with pre- and postnatal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:716-23.
9. Frates MC, Kumar AJ, Benson CB, Ward VL, Tempany CM. Fetal anomalies: comparison of MR imaging and US for diagnosis. *Radiology* 2004;232:398-404.
10. Hill BJ, Joe BN, Qayyum A, Yeh BM, Goldstein R, Coakley FV. Supplemental value of MRI in fetal abdominal disease detected on prenatal sonography: preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:993-8.
11. Ismail KM, Ashworth JR, Martin WL, Chapman S, McHugo J, Whittle MJ, Kilby MD. Fetal magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis of central nervous system abnormalities: 3-year experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:185-90.
12. Kitano Y, Nakagawa S, Kuroda T, Honna T, Itoh Y, Nakamura T, et al. Liver position in fetal congenital diaphragmatic hernia retains a prognostic value in the era of lung-protective strategy. *J Pediatr Surg* 2005;40:1827-32.
13. Kubik-Huch RA, Huisman TA, Wisser J, Gottstein-Aalame N, Debatin JF,

- Seifert B, et al. Ultrafast MR imaging of the fetus. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1599-606.
14. Launay S, Robert Y, Valat AS, Thomas D, Devisme L, Rocourt N, Vaast P. [Cerebral fetal MRI and ventriculomegaly]. *J Radiol* 2002;83:723-30.
15. Levine D, Barnes PD, Robertson RR, Wong G, Mehta TS. Fast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. *Radiology* 2003;229:51-61.
16. Levine D, Barnewolt CE, Mehta TS, Trop I, Estroff J, Wong G. Fetal thoracic abnormalities: MR imaging. *Radiology* 2003;228:379-88.
17. Levine D, Trop I, Mehta TS, Barnes PD. MR imaging appearance of fetal cerebral ventricular morphology. *Radiology* 2002;223:652-60.
18. Malinger G, Ben-Sira L, Lev D, Ben-Aroya Z, Kidron D, Lerman-Sagie T. Fetal brain imaging: a comparison between magnetic resonance imaging and dedicated neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:333-40.
19. Matsuoka S, Takeuchi K, Yamanaka Y, Kaji Y, Sugimura K, Maruo T. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in the prenatal diagnosis of congenital thoracic abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:447-53.
20. Mikhailov MK, Akberov RF, Anisimov VI, Iusupov KF. [Potentialities of magnetic resonance imaging in the complex of prenatal radiation diagnosis of fetal malformations]. *Vestn Rentgenol Radiol* 2004;6-9.
21. Reichel TF, Ramus RM, Caire JT, Hynan LS, Magee KP, Twickler DM. Fetal central nervous system biometry on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1155-8.
22. Valsky DV, Ben-Sira L, Porat S, Yanai N, Lewin A, Nadjari M, et al. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of isolated mild ventriculomegaly. *J Ultrasound Med* 2004; 23:519-23; quiz 25-6.
23. Whitby EH, Paley MN, Sprigg A, Rutter S, Davies NP, Wilkinson ID, Griffiths PD. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging in 100 singleton pregnancies with suspected brain abnormalities. *BJOG* 2004;111:784-92.
24. Whitby EH, Variend S, Rutter S, Paley MN, Wilkinson ID, Davies NP, et al. Corroboration of in utero MRI using post-mortem MRI and autopsy in fetuses with CNS abnormalities. *Clin Radiol* 2004;59:1114-20.
25. Williams G, Coakley FV, Qayyum A, Farmer DL, Joe BN, Filly RA. Fetal relative lung volume: quantification by using prenatal MR imaging lung volumetry. *Radiology* 2004;233:457-62.

3.2.4 Tredimensionellt ultraljud (3D-ultraljud) för fosterdiagnostik

Slutsatser

- Hittills har 3D-metoden inte visat sig användbar för screening för kromosomala avvikelser eller fetala missbildningar.
- Tills vidare är 3D-ultraljud att betrakta som komplement till 2D-ultraljud vid undersökningar av foster med misstanke om eller hög risk för strukturell missbildning. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att säkert fastställa 3D-ultraljudets roll inom fosterdiagnostik.

Bakgrund

Tredimensionellt (3D) ultraljud bygger på insamling av en serie av tvådimensionella (2D) ultraljudsbilder från en vävnadsvolym och rekonstruktion i datorn av den tredimensionella bilden respektive analys av 2D-bilder i valfria plan i den skannade volymen. Tekniken har successivt utvecklats under det gångna decenniet. Tack vare tillgången till större datorkraft är det nu möjligt att automatiskt insamla tredimensionella bilder över tid och på så sätt framställa 3D-ultraljud i realtid, också kallat 4D-ultraljud. Under de senaste åren har 3D-ultraljudstekniken blivit mer allmänt tillgänglig och rapporterats kunna ge mervärde till 2D-ultraljundsundersökningar inom obstetrik och gynekologi [1]. Det föreligger dock inga randomiserade studier som jämför obstetriskt 3D- och 2D-ultraljud och mycket få studier har utvärderat 3D-tekniken prospektivt.

Genom att undersöka den gravida kvinnan med hjälp av en halvautomatisk 3D-skanner och att analysera de insamlade 3D-ultraljudsvolymerorna vid senare tillfälle ("off-line"), kan undersökningstiden förkortas avsevärt. I en jämförande studie i andra trimestern har foster med normal anatomi undersökts och man har rapporterat medeltid för 3D-skanning 1,1 minuter och för analys av 3D-bilder 5,5 minuter med tillfredsställande

framställning av fostrets anatomi i 94 procent av fallen. Motsvarande medeltid för undersökning med 2D-ultraljud var 14 minuter [2]. Det är viktigt att påpeka att 3D-skanning än så länge inte är automatiserad och ovan nämnda resultat gäller mycket erfarna undersökare.

I analogi med röntgen- och magnetisk resonansteknik, har 3D-tekniken en stor potential för applikation inom telemedicin med skanning av foster lokalt, t ex på hemorten, telemedicinskt transfer av de inskannade 3D-volymer och ”off-line”-bildanalys som genomförs av en expert på annan ort. The American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) har i en konsensuskonferens fastslagit att 3D-ultraljud tillhör ”state of the art” inom obstetriskt ultraljud. AIUM gav också ett antal detaljerade rekommendationer för framtida tekniska utveckling och applikation av 3D-ultraljudstekniken inom obstetrik [1].

Frågeställningar

- Kan 3D-ultraljud användas för fosterdiagnostik?
- Kan 3D-ultraljud förbättra diagnostik av fostermissbildningar?

Metod

Litteratursökning genomfördes och de funna artiklarna analyserades som beskrivet i Kapitel 2. Tjugoåtta artiklar har lokaliserats, de flesta rapporterade deskriptiva observationsstudier. Endast två studier beskrev analys av större kliniska material (Tabell 3.2.4.1).

Resultat

Mätning av nackupplarning

Ultraljudsmätning av nackupplarning kan vara svår att genomföra med 2D-ultraljud då det ibland är omöjligt att visualisera fostrets nackregion i sagittal projektion i medellinjen. Tredimensionellt ultraljud gör det möjligt att framställa valfritt plan baserat på den digitala informationen som är inhämtad från skanningen av den valda vävnadsvolymer. Denna

information lagras i datorn för rekonstruktion av 3D-bilder. Det bör således vara möjligt att ”off-line” framställa den behövliga projektionen för mätning av nackuppkläring.

De första rapporterna om applikationen av 3D-ultraljud på nackuppklärningsmätningar använde sig av transvaginal ”transducer” och gav mycket hög ”success rate”, 100 procent [9] respektive 85,9 procent [11]. En forskargrupp använde 3D-ultraljud för transabdominella nackuppklärningsmätningar och kunde visa god reproducerbarhet (95 procent) när den lagrade 3D-ultraljudsvolymer utgick från en bild av fostrets nackregion i den sagittala projektionen [18]. När en slumpvis vald 3D-volym användes, var mätningen svårare och reproducerbarheten sämre (interclass-korrelationskoefficient 60 procent). I genomsnitt var skillnaden mellan nackuppklärningsmätningarna med 2D- och 3D-ultraljud mindre än 0,1 mm [18].

Enstaka rapporter av 3D-ultraljundsundersökningar av *fosterörat* [5] respektive *fostrets näsben* [19] föreslår att dessa undersökningar bör göras som tillägg till andra undersökningar för att identifiera foster med aneuploidi. Framställning av fostrets näsben visade sig vara helt beroende av en bra initial 2D-bild i medellinjen av fostrets ansikte [19].

Missbildningsdiagnostik

3D-ultraljudstekniken används som regel som komplement till 2D-ultraljudet vid missbildningsdiagnostik i högriskgrupper. Några studier av användning av 3D-ultraljud som screening har hittills inte publicerats.

Det största materialet som jämför 2D- och 3D-ultraljud i missbildningsdiagnostik i andra och tredje trimestern omfattar 3 472 foster [17]. Både transvaginal (11–13 graviditetsveckor) och abdominell (13–35 graviditetsveckor) 3D-ultraljudssändare har använts. Alla undersökta graviditeter tillhörde högriskgruppen och undersökningar gjordes på remiss vid ett regionalt centrum. I 906 fall hade foster ett eller fler strukturella avvikelser. Författarna anger att 3D-ultraljud var mer informativt vad gäller missbildningsdiagnoserna än 2D-ultraljud i 60,8 procent av fallen. De olika formerna av 3D-teknik och ”off-line”-analys bidrog till diagnosen

enligt följande: Treplansprojektion i 69,9 procent, "surface rendering view" 25,2 procent, "transparent view" 3,9 procent, kombinerad "transparent och color view" i 1,0 procent. I 42 fall (4,2 procent) har den fetala strukturella defekten visats enbart i 3D-ultraljud. Artikeln bygger tydligt på en retrospektiv genomgång och relativt få detaljer är redovisade. I överensstämmelse med andra studier rapporterades de största fördelarna med 3D-tekniken vid diagnostik av missbildningar av fosteransiktet, centrala nervsystemet, extremiteter, vid kartläggning av anatomi hos siamesiska tvillingar och vid fastställande av avvikelsernas utbredning, t ex vid cystiskt hygrom eller sakralt teratom.

Läpp-/gomspalt

Flera studier beskriver användning av 3D-ultraljud för sekundär undersökning vid misstanke om läpp-/gomspalt enligt screening med 2D-ultraljud. Det gemensamma för dessa studier är att de omfattar få fall, som undersöktes i andra och tredje trimestern av graviditeten och att många av studierna är retrospektiva. De få publicerade prospektiva studierna visar alla sensitivitet 100 procent för 3D-ultraljud jämfört med 58–91 procent för 2D-ultraljud [8,14,17].

Med hjälp av 2D-ultraljud kan en läpp-/gomspalt visualiseras i majoriteten av fallen, men differentieringen mellan läpp- och gomspalt är relativt ofta svår. 3D-tekniken möjliggör bättre visualisering av ansiktets anatomi tack vare projektioner som kan vara svåra eller omöjliga att få med 2D-ultraljud, såsom koronar och sned projektion [7]. En särskild teknik, så kallad "reverse face view" har utarbetats för att tydligt framställa den hårda gomen med "surface rendering"-metoden [4].

Fetal 3D-ekokardiografi

Den snabba hjärtfrekvensen hos foster försvårar applikation av 3D-tekniken på undersökningar av fosterhjärtat, eftersom insamlingen av ultraljudsinformation från en vävnadsvolym kräver viss tid. Problemet kan lösas genom att 3D-bilder av fosterhjärtat byggs med hjälp av flertal 2D-bilder från olika tidssynkroniserade hjärtcykler; 2D-bilder erhålls genom automatiserad mekanisk skanning av hela hjärtvolymen [10]. Synkronisering i tiden kan åstadkommas på olika sätt, t ex med hjälp av information från 2D-bilden (spatio-temporal image correlation; STIC)

[10] eller med hjälp av vävnadsdopplersignaler [3]. Rörliga 3D-bilder av fosterhjärtat kan sedan presenteras. Tekniken kallas också för 4D-ekokardiografi. En ny teknik för ”real-time”-ekokardiografi, som nyligen introducerats i praktiskt bruk är elektronisk 3D-skanning med hjälp av så kallad matrix ultraljudssändare [15]. Den tekniska utvecklingen är ännu inte avslutad och ytterligare förbättringar kan väntas.

Några mindre kliniska kohortstudier inkluderande både normala fosterhjärtan och fall med hjärtmissbildningar visade att med STIC-tekniken kan man från de insamlade 3D-data rekonstruera 2D-bilder av fosterhjärta i alla standardplan samt visualisera detaljer av hjärtanatomin i 3D-bild med hjälp av så kallad ”surface rendering”-teknik [6,13]. Analys av 3D-informationen visar god reproducerbarhet men kräver expertis och erfarenhet [12]. Den lagrade digitala informationen kan sändas med hjälp av telemedicin för ”second opinion” till expertcentra. En intressant studie visade möjligheten att samla 3D-ultraljudsdata i samband med den rutinmässiga obstetriska undersökningen som görs av en undersökare som inte är tränad i ekokardiografi och analysera bilderna vid senare tillfälle av en expert på fetal ekokardiografi [20]. Insamling av STIC-data lyckades i 100 procent hos 100 konsekutiva gravida kvinnor, komplett ekokardiografisk analys av de insamlade data kunde göras i 96,2 procent.

Diskussion

3D-ultraljudstekniken är fortsatt under utveckling. Idag är 3D-ultraljudsapparat relativt dyr, men i framtiden kommer 3D-tekniken troligen att finnas i alla moderna ultraljudsapparater. Tekniken ska kunna användas i första hand som komplement till 2D-ultraljudsundersökningar vid svårigheter att framställa nackuppkklarning eller vid misstanke om strukturell missbildning. Fyrdimensionellt ultraljud kan efter ytterligare teknisk förbättring ha stor potential för undersökningar av fosterhjärtat. Det återstår att se om 3D-ultraljudstekniken blir så allmänt utbredd att den ska kunna användas för rutinundersökningar i graviditet med semi-automatisk insamling av 3D-volymer och ”off-line”-analys av 3D-bilder. Sådan applikation skulle kunna förkorta själva tiden för ultraljudsundersökning och följaktligen minska exponeringen av fostret för ultraljud,

samt möjliggöra ökning av bildanalyskvaliteten genom anlitande av expertis för ”off-line”-analys.

Kunskapsluckor

Beroende på att 3D-ultraljudstekniken varit under ständig utveckling och betraktades som exklusiv, saknas det systematiska prospektiva studier av 3D-ultraljudets värde i fosterdiagnostiken.

Tabell 3.2.4.1 Tredimensionellt ultraljud.

Författare År Referens Land	Studie- typ	Syfte med studien	Population	Intervention
Merz 2005 [16] Tyskland	Kohort	Att jämföra 3D- och 2D-ultraljud i upptäckten av fostermissbildningar i en population remitterad för undersökning på nivå 3	Mixad Trimester: 1:a, 2:a, 3:e Graviditets- vecka: 11–35 Moderns ålder: Uppgift saknas Antal foster: 3 472 graviditeter, 906 foster med 1 060 malformationer	Ultraljud Struktur Missbildning
Eppel 2001 [11] Österrike	Kohort	Att jämföra transvaginalt 3D- och 2D-ultraljud, respektive abdominellt 2D- och transvaginalt 3D-ultraljud för mätning av nackuppläring (inom 90 sekunder)	Mixad Trimester: 1:a Graviditets- vecka: 13 (11–14) Moderns ålder: 30,6 år (16,0–44,9) Antal foster: 213	Ultraljud Nackuppläring

2D-ultraljud = Tvådimensionellt ultraljud

3D-ultraljud = Tredimensionellt ultraljud

Kontroll	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Uppgift saknas	Mycket bra	Strukturell missbildning	3D-ultraljud var att föredra framför 2D i 60,8% av fallen. De olika formerna av 3D bidrog till diagnoser enligt följande: treplansprojektion: 69,9%, "surface view": 25,2%, "transparent view": 3,9%, kombinerat "transparent and color view": 1,0%. I 42 fall (4,2%) var missbildningen visad enbart i 3D	Lågt Beskrivning av referensstandard saknas. Relevant för svenska förhållanden
	Bra (4 undersökare abdominellt ultraljud, 1 undersökare vaginalt ultraljud)	Downs syndrom	Sjukdom: Avvikande karyotyp Test: Abdominellt 2D-ultraljud Prevalens: 7,5% Sensitivitet: 93,8% Testpositiva: 12,6% "Success rate": 100% "Success rate" transvaginalt ultraljud: 2D: 25,8% 3D: 85,9%	Lågt En huvudsakligen metodologisk utvärdering av transvaginala 3D-mätningar av nackuppkläring. 3D-tekniken kan underlätta visualisering av nackuppkläring i det sagittala planet. Den transabdominella mätningen visar sensitivitet för avvikande karyotyp jämförbar med andra studier. Oklart om relevant för svenska förhållanden

Referenser

1. Benacerraf BR, Benson CB, Abuhamad AZ, Copel JA, Abramowicz JS, Devore GR, et al. Three- and 4-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology: proceedings of the american institute of ultrasound in medicine consensus conference. *J Ultrasound Med* 2005;24:1587-97.
2. Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B. How sonographic tomography will change the face of obstetric sonography: a pilot study. *J Ultrasound Med* 2005;24:371-8.
3. Brekke S, Tegnander E, Torp HG, Eiknes SH. Tissue Doppler gated (TDOG) dynamic three-dimensional ultrasound imaging of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:192-8
4. Campbell S, Lees C, Moscoso G, Hall P. Ultrasound antenatal diagnosis of cleft palate by a new technique: the 3D "reverse face" view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:12-8.
5. Chang CH, Chang FM, Yu CH, Liang RI, Ko HC, Chen HY. Fetal ear assessment and prenatal detection of aneuploidy by the quantitative three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:743-9.
6. Chaoui R, Hoffmann J, Heling KS. Three-dimensional (3D) and 4D color Doppler fetal echocardiography using spatio-temporal image correlation (STIC). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:535-45.
7. Chen ML, Chang CH, Yu CH, Cheng YC, Chang FM. Prenatal diagnosis of cleft palate by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1017-23.
8. Chmait R, Pretorius D, Jones M, Hull A, James G, Nelson T, et al. Prenatal evaluation of facial clefts with two-dimensional and adjunctive three-dimensional ultrasonography: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:946-9.
9. Chung BL, Kim HJ, Lee KH. The application of three-dimensional ultrasound to nuchal translucency measurement in early pregnancy (10–14 weeks): a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:122-5.
10. DeVore GR, Falkensammer P, Sklansky MS, Platt LD. Spatio-temporal image correlation (STIC): new technology for evaluation of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:380-7.
11. Eppel W, Worda C, Frigo P, Lee A. Three- versus two-dimensional ultrasound for nuchal translucency thickness measurements: comparison of feasibility and levels of agreement. *Prenat Diagn* 2001;21:596-601.
12. Goncalves LF, Espinoza J, Romero R, Lee W, Treadwell MC, Huang R, et al. Four-dimensional fetal echocardiography with spatiotemporal image correlation (STIC): a systematic study of standard cardiac views assessed by different observers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:323-31.
13. Goncalves LF, Lee W, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Schoen ML, Falkensammer P, et al. Four-dimensional ultrasonography of the fetal heart

- with spatiotemporal image correlation. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1792-802.
14. Johnson DD, Pretorius DH, Budorick NE, Jones MC, Lou KV, James GM, et al. Fetal lip and primary palate: three-dimensional versus two-dimensional US. *Radiology* 2000;217:236-9.
15. Maulik D, Nanda NC, Singh V, Dod H, Vengala S, Sinha A, et al. Live three-dimensional echocardiography of the human fetus. *Echocardiography* 2003;20:715-21.
16. Merz E, Welter C. 2D and 3D Ultrasound in the evaluation of normal and abnormal fetal anatomy in the second and third trimesters in a level III center. *Ultraschall Med* 2005;26:9-16.
17. Mittermayer C, Blaicher W, Brugger PC, Bernaschek G, Lee A. Foetal facial clefts: prenatal evaluation of lip and primary palate by 2D and 3D ultrasound. *Ultraschall Med* 2004;25:120-5.
18. Paul C, Krampfl E, Skentou C, Jurkovic D, Nicolaides KH. Measurement of fetal nuchal translucency thickness by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:481-4.
19. Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Vandecruys H, Nicolaides KH. Assessment of the fetal nasal bone at 11–14 weeks of gestation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:232-6.
20. Vinals F, Poblete P, Giuliano A. Spatiotemporal image correlation (STIC): a new tool for the prenatal screening of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:388-94.

3.3 Säkerhetsaspekter

3.3.1 Säkerhetsaspekter avseende bildgivande tekniker

Slutsatser

- Några negativa effekter på barn av ultraljudsexponering i livmodern under andra trimestern har inte kunnat påvisas beträffande tillväxt, neurologisk och kognitiv utveckling, språkutveckling, syn eller hörsel. Inget samband har påvisats mellan ultraljud under graviditeten och maligna sjukdomar hos barn. (Evidensstyrka 1)
- Skillnad i förekomst av ”icke-högerhänthet” (vänsterhänthet eller avsaknad av tydlig preferens) har i en metaanalys av tillgängliga randomiserade studier inte påvisats mellan grupper randomiserade till ultraljud under fosterlivet och kontrollgrupper. Vid analys av subgrupper, och i två svenska registerstudier har hos pojkar ett samband visats mellan ultraljudsexponering i fosterlivet och ”icke-högerhänthet” men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att göra en säker bedömning.
- Det vetenskapliga underlaget avseende säkerhetsaspekterna vid ultraljudsundersökning under första trimestern (upp till 12 graviditetsveckor) är otillräckligt.
- Det vetenskapliga underlaget avseende säkerhetsaspekterna vid dopplerultraljudsundersökning i första trimestern är otillräckligt.
- Det vetenskapliga underlaget avseende säkerhetsaspekterna vid undersökningar med tredimensionellt ultraljud är otillräckligt.
- Ultraljudskontrastmedel består av mikrobubblor, som kan interagera med ultraljudet. Teoretiskt finns därmed risk för uppkomst av

kavitation i fostervävnaden. I internationella riktlinjer anges att stor återhållsamhet bör råda beträffande användning av ultraljudskontrastmedel under graviditet, men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för en säker bedömning.

- Inga negativa biologiska effekter av magnetisk resonans på fostret har visats om magnetisk fältstyrka upp till 1,5 Tesla använts. Det finns konsensus om att inte göra MR-undersökningar under första trimestern av graviditet samt att inte använda MR med kontrastmedel hos gravida kvinnor. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt.

Bakgrund

Principen att inte skada ("primum non nocere") gäller i hög grad alla metoder som används inom fosterdiagnostik, i synnerhet de som erbjuds för screening av hela gravida populationen, t ex ultraljud och blodprovstagning för analys av maternellt serum. Naturligtvis även metoder som används riktat i selekterade grupper, t ex magnetisk resonans och metoder för invasiv fosterdiagnostik, måste ha så hög patientsäkerhet som möjligt. Diagnostiskt ultraljud har en helt dominerande ställning som diagnostisk metod inom obstetrik, mycket tack vare sin icke-invasivitet och faktum att några skadliga effekter på den gravida kvinnan eller hennes foster inte har påvisats efter många års utbredd användning i hela världen [38].

Ultraljud är en mekanisk vågenergi som sänds in i vävnaden och biologiska effekter kan uppstå vid höga intensiteter. Ultraljudets fysik och teknik, samt dess biologiska effekter och grundläggande säkerhetsaspekter vid klinisk användning har beskrivits i SBU-rapporten om rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet [38]. I detta kapitel beskrivs litteratur om ultraljudssäkerhetsfrågor som publicerades efter den förra SBU-rapporten samt undersökningar som gäller nya metoder, 3D-ultraljud (tredimensionellt ultraljud) och magnetisk resonans. Särskilt beaktas användning av ultraljud under första trimestern av graviditeten. Säkerhetsaspekter av invasiva fosterdiagnostiska metoder analyseras i detalj i Kapitel 3.3.2.

Frågeställningar

- Finns det bevis på eventuella negativa effekter av ultraljudsexponering under fosterlivet på barnets utveckling efter födelsen?
- Vilka säkerhetsaspekter finns på användning av diagnostiskt ultraljud för fosterdiagnostik under första trimestern av graviditet?
- Vilka säkerhetsaspekter finns på användning av 3D-ultraljud under graviditet?
- Vilka säkerhetsaspekter finns på användning av ultraljudskontrastmedel under graviditet?
- Innebär användning av magnetisk resonans under graviditet några säkerhetsrisker?

Kontroll av ultraljudsenergi, föreskrifter och rekommendationer

Av de biofysikaliska effekterna, som kan uppstå när en ultraljudsvåg med hög energi passerar genom biologisk vävnad, är det kavitation och värmeeffekter, som kan vara aktuella vid användning av diagnostiskt ultraljud. Kavitationen, som är en mekanisk effekt av ultraljud, är relaterad huvudsakligen till bildgivande ultraljud (tvådimensionellt och tredimensionellt B-mode-ultraljud); värmeproduktion i vävnaden är relaterad i första hand till dopplerultraljud (spektral doppler, färg- och powerdoppler). Största risken för värmeproduktion finns i gränsskiktet ben–mjuk vävnad.

Kavitation med vävnadsskada kan uppstå som följd av det negativa trycket som ultraljudsvåg förorsakar vid användning av mycket höga energinivåer eller om vävnaden innehåller gasbubblor. Kavitationen är således inte aktuell vid undersökningar av fostret i livmodern. Den teoretiska risken för uppkomst av kavitation i vävnaden vid användning av ultraljudskontrastmedel, som består av mikrobubblor i blodet, är

grunden till rekommendationen att vara ytterst återhållsam med ultraljudskontrastmedel under graviditet [3,15].

Experimentella studier har visat att eventuella skadliga värmeeffekter i vävnaden är direkt relaterade till graden av temperaturstigning [14,42]. Världsfederationen för medicinskt ultraljud (WFUMB) har deklarerat att om temperaturökningen inte överstiger 1,5°C över den fysiologiska kroppstemperaturen (37°C), finns det inga begränsningar för användning pga möjliga värmeeffekter [44]. WFUMB fastställer vidare att om ultraljudsexponering skulle höja fostertemperaturen över 41°C (dvs mer än 4°C över normal temperatur) för 5 minuter eller längre, bör detta anses vara potentiellt skadligt [44]. En praktisk konsekvens av dessa rekommendationer för undersökaren är att särskilt iaktta säkerhetsaspekter vid ultraljudsundersökning av en gravid kvinna som har feber.

I Europa finns inga officiella föreskrifter vad gäller energinivåer för diagnostiskt ultraljud. I USA regleras detta av Food and Drug Administration (FDA) och deras föreskrifter följs av de flesta producenter av ultraljudsapparatur i världen. FDA anger som övre gräns för utenergi 720 mW/cm² beräknat som "in situ"-intensitet. Denna gräns gäller även vid användning under graviditet [3]. Till skillnad från tidigare år har ansvaret för användning av lämplig ultraljudsenergiintensitet vid klinisk undersökning flyttats från producenter till användare. För att underlätta bedömning av möjliga biologiska effekter vid olika intensitetsnivåer och apparatinställningar, infördes två ultraljudsindex, som visas på apparaturens skärm [19]. Systemet kallas "output display standard" och visar så kallat mekaniskt index (mechanical index, MI) och temperaturindex ("thermal index", TI) [16]. Dessa index anger sannolikheten/risken för mekanisk påverkan på vävnaden (MI) respektive möjlig temperaturökning (TI) vid den aktuella inställningen av apparaturen. Indexvärden beräknas för det sämsta tänkbara scenario vid den aktuella undersökningssituationen. Ett TI-värde på 1,0 anger en möjlig ökning av temperaturen i vävnaden på 1°C. TI och MI ger endast en grov uppskattning av möjliga biologiska effekter och bör ses som en vägledning för undersökaren.

Den brittiska ultraljudsföreningen (BMUS) är den enda organisationen som publicerade rekommenderade gränsvärden respektive tidsgränser för undersökningar av gravida med doppleraltraljud (Tabell 3.3.1.1) [35]. I de flesta andra publicerade rekommendationer anges att vid indexvärden som inte överstiger 1,0 eller 1,5 finns det mycket goda säkerhetsmarginaler för biologiska effekter (för "Safety statements" se webbadresser i Tabell 3.3.1.2). För att kunna använda sig av ultraljudsindex i praktiken krävs det att ultraljudsoperatören har förståelse för dem och kunskap om hur utgående energi på ultraljudsapparaten kontrolleras. Tyvärr visade en enkätundersökning att dessa kunskaper är mycket dåliga om inte obefintliga hos även mycket erfarna ultraljudsoperatörer både i Sverige och utomlands [25]. I artikeln ifrågasattes både kvaliteten på utbildning i ultraljud beträffande säkerhetsfrågor och själva systemet ODS, som inte tycks vara praktiskt användbart.

Tabell 3.3.1.1 Maximal rekommenderad exponeringstid för embryo eller foster vid olika temperaturindex värden (Safety Group BMUS, 2000, [35]).

Temperaturindex (thermal index)	Maximal exponeringstid (minuter)
0,7	60
1,0	30
1,5	15
2,0	4
2,5	1

Tabell 3.3.1.2 Webbadresser med säkerhetsutlåtanden och andra publikationer kring ultraljudssäkerhet.

Ultraljudsförening	Webbsida
International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)	http://www.isuog.org
World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB)	http://www.wfumb.org
European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)	http://www.efsumb.org
British Medical Ultrasound Society (BMUS)	http://www.bmus.org
American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM)	http://www.aium.org
Australasian Society for Ultrasound in Medicine (ASUM)	http://www.asum.com.au/open/home.htm

Som en möjlig förklaring till det dåliga intresset bland ultraljudsanvändarna för säkerhetsfrågor anges det faktum att diagnostiskt ultraljud inte visade ge några negativa effekter vid användning under graviditet. De flesta uppföljningsundersökningar som finns har utvärderat möjliga effekter av ultraljudsapparatur som skiljer sig väsentligt från dagens ultraljudsskanners, som kan ge flera gånger högre energimängder [45]. Två studier har registrerat värden på TI under obstetriska rutinundersökningar med bildgivande och dopplerultraljud [9,39]. Medelvärden på både TI och MI låg inom rekommenderade gränser, men i båda studierna har TI-värden överskridit 1,5 och även 2,0 vid flera tillfällen. Trots de vida säkerhetsmarginalerna är det viktigt att undersökaren är medveten om möjligheten att producera höga energinivåer och kontrollerar både den utgående energin och undersökningstiden.

Metod

Litteratursökning och granskning genomfördes enligt metodbeskrivning i Kapitel 2 (Metodik för sökning och bedömning av litteraturen).

Litteratursökning i PubMed/Medline täckte perioden 1966–2005. I tillägg söktes referenslistorna i ett flertal översiktsartiklar samt två samlingsverk om ultraljudssäkerhet [2,42] och hemsidor av säkerhetskommittéer inom internationella och nationella ultraljudsföreningar (Tabell 3.3.1.2). Trots att betydelsen av forskning om ultraljudssäkerhet är generellt erkänt [28], rapporterar endast mycket få arbeten prospektiva kliniska eller epidemiologiska studier. Därför redovisas här även studier som bedömdes ha lågt bevisvärde.

Resultat

Ultraljud

Nio översiktsartiklar och bokkapitel har lokaliserats, som inkluderar ungefär samma originalartiklar kring ultraljudssäkerhet. I de flesta fall rör det sig om äldre artiklar som sammanfattades redan i SBU-rapporten från 1998 [38]. Endast två artiklar är systematiska översikter med metaanalys [36,37]. Utöver arbeten som ingår i metaanalyser, fann vi 6 originalartiklar, varav 2 beskriver uppföljning av en randomiserad studie [17,30], 3 är kohortstudier [5,20,21] och 1 fall–kontrollstudie [27]. Vi fann 1 översiktsartikel [41] men inga originalstudier som specifikt tar upp säkerhetsfrågor beträffande 3D-ultraljud.

Utveckling efter födelsen

Salvesen och Eik-Nes publicerade en systematisk översikt inkluderande studier som undersökte möjliga samband mellan exponering för ultraljud i livmodern och födelsevikt, maligna sjukdomar under barndomen respektive neurologisk utveckling under barndomen (Tabell 3.3.1.3) [36]. De enskilda arbetena i översikten har också tidigare granskats inom ramen för SBU-rapporten [38]. Elva epidemiologiska studier undersökte födelsevikt: i åtta har man inte funnit någon skillnad, i två visade den exponerade gruppen lägre och i en studie högre födelsevikt. Författarna konkluderar att man inte har påvisat någon effekt av ultraljud på födelsevikt och således att det inte är troligt att det finns någon påverkan på fostertillväxt. Liknande slutsats dras beträffande ultraljudsexponering och maligna sjukdomar under barndomen: inga statistiskt signifikanta skillnader förelåg i fyra fall–kontrollstudier som undersökte barn med leukemi respektive solida maligna tumörer. Slutligen presenteras en

metaanalys av data om den neurologiska utvecklingen efter födelsen. Metaanalysen sammanställer data från två skandinaviska studier som följde upp barnen vid 8–9 års ålder, vilka ingick i en svensk och två norska randomiserade studier av rutinmässigt ultraljud under graviditet (bakgrundspopulation 7 244 barn). Analysen gjordes enligt ”intention-to-treat”-principen och visade inga signifikanta skillnader mellan grupperna med hänsyn till syn, hörsel, motorisk och språkutveckling, samt icke-högerhänthet. Vid en subanalys av pojkar förelåg en skillnad i icke-högerhänthet, som var vanligare i ultraljudsgruppen (OR 1,26; 95% KI 1,03–1,54) (se också nedan).

I en av de få randomiserade studier om diagnostiskt ultraljud under graviditet fann Newnham och medarbetare fler barn med födelsevikt under 10:e percentilen i gruppen med 5 ultraljudsundersökningar (inklusive dopplerultraljud) under graviditet jämfört med gruppen som hade enbart en ultraljudsundersökning vid 18 graviditetsveckor (OR 1,35; 95% KI 1,09–2,49) [30]. Författarna försökte vidare att detaljanalysa biometriska data från nyföddhetsperioden för att försöka fastställa om den funna skillnaden berodde på eventuell påverkan på benskallet eller snarare på minskad tillväxt av mjukvävnader som följd av försämrad transport av näring över moderkakan. Resultaten visade inga signifikanta skillnader och tillät inga konklusiva slutsatser [17]. De nära 3 000 barnen som ingick i den randomiserade studien, undersöktes sedan longitudinellt efter födelsen vid 1, 2, 3, 5 och 8 års ålder (från 85 procent av barnen vid 1 år till 75 procent vid 8 års ålder) [29]. Man fann inga skillnader mellan grupperna i tillväxten eller i testresultat gällande den kognitiva och psykomotoriska utvecklingen.

Maligna sjukdomar under barndomen

En stor fall–kontrollstudie baserades på svenska nationella födelse- och barncancerregister [37] och bekräftade fynden från tidigare studier [36], som inte fann några samband mellan ultraljud under graviditet och leukemi under barndomen.

Icke-högerhänthet

En metaanalys sammanställde resultat beträffande ultraljud under graviditet och icke-högerhänthet hos barn [37] (Tabell 3.3.1.3).

Metaanalysen grundas på data från 4 715 barn som ingick i tre skandinaviska randomiserade studier och som sedan följdes upp vid 8–9 års ålder i två studier. Höger- eller vänsterhäntheten bedömdes enligt föräldrarnas svar i ett frågeformulär. Ingen skillnad förelåg mellan ultraljudsgruppen och kontrollgruppen vid analys enligt ”intention-to-treat” (OR 1,13; 95% KI 0,97–1,32). Vid analys av subgrupper var fler pojkar i ultraljudsgruppen icke-högerhänta (OR 1,26; 95% KI 1,03–1,54). Vid analys enligt ultraljudsexponering var ”icke-högerhäntheten” vanligare i gruppen med ultraljudsexponering (OR 1,19; 95% KI 1,02–1,38); skillnaden var störst vid separat analys av pojkar (OR 1,34; 95% KI 1,10–1,65). Författarna anser att epidemiologiska data baserade på randomiserade studier alltid bör analyseras enligt ”intention-to-treat”-principen och att resultat från explorativa analyser av undergrupper måste tolkas med försiktighet då många möjliga ”confounders” inte kontrolleras.

Kieler och medarbetare följde upp frågan om vänsterhänthet respektive icke-högerhänthet i en epidemiologisk studie baserad på de svenska nationella register – Medicinska Födelseregistret och Värnpliktsregistret [20]. I en kohortstudie jämfördes unga män födda i Malmö år 1973–1978 (n = 6 858) med män födda i resten av Sverige under motsvarande tid (n = 172 537). Jämförelsen grundar sig på resonemanget att vid Malmö Allmänna Sjukhus infördes rutinultraljundsundersökning av gravida under 1970-talet – en undersökning per graviditet under 1973–1975 och två undersökningar från 1976. Höger- eller vänsterhäntheten bedömdes enligt registeruppgifter från inskrivningen till värnplikt, där det finns uppgift om till vilken skuldra den värnpliktige lade an gevärsattrappen. Man fann ingen skillnad mellan grupperna för män födda 1973–1975 (OR 1,03; 95% KI 0,91–1,17). Bland män födda 1976–1978 var frekvensen av vänsterhänthet signifikant högre i Malmö-gruppen jämfört med övriga Sverige (OR 1,32; 95% KI 1,16–1,51). Trots materialstorleken måste studien bedömas ha lågt bevisvärde då antagandet att män födda i Malmö var ultraljudsexponerade till skillnad från män i resten av landet inte är kontrollerat. Uppgiften om vänsterhänthet måste också betraktas som osäker då sidobestämningen inte alltid är entydig eller enkel, och brukar vid riktade undersökningar bygga på ett antal moment och frågor.

Samma kohort som i studien ovan [20] analyserades också med hänsyn till kognitiv förmåga testad i samband med inskrivning till värnplikt [21] (Tabell 3.3.1.4). Man fann inga skillnader mellan grupperna (Malmö versus resten av landet), inte heller mellan män födda i Malmö före respektive efter införandet av ultraljud under graviditet. Man gjorde också en jämförelse mellan bröder (15 540 par), där enligt födelseåret den ena brodern antogs ha varit exponerad för ultraljud i livmodern och den andra inte. Bröderna hade praktiskt taget identiska testresultat.

Frågan om möjligt samband mellan ultraljudsexponering i livmodern och icke-högerhänthet hos pojkar tycks inte vara definitivt besvarad. Även med beaktande av svagheter i analyser av subgrupper och bristen på validering av grunddata i registerstudier, är det viktigt att konstatera att resultaten pekar åt samma håll, nämligen att icke-högerhänthet möjligen är vanligare hos pojkar som undersöktes med ultraljud under fosterlivet. I de andra publicerade och ovan redovisade studierna av neurologisk, kognitiv och psykomotorisk utveckling efter födelsen finns inga fynd som skulle kunna stödja tolkningen att icke-högerhänthet är uttryck för en hjärnpåverkan av ultraljud. Några hållpunkter för kausalt samband finns inte heller [37]. Dock, eftersom ultraljudsundersökningar idag erbjuds alla gravida kvinnor och i ljuset av att dagens ultraljudsapparater kan avge högre energiintensiteter än apparater som användes vid tiden för de redovisade studierna, är det av största vikt att frågan om icke-högerhänthet studeras vidare.

Ultraljud under första trimestern av graviditet

Utveckling av nya metoder för fosterdiagnostik medför att det kan bli aktuellt att erbjuda ultraljudsundersökning under första trimestern av graviditeten till alla gravida och inte enbart till de kvinnor som har symtom på graviditetskomplikation såsom vaginal blödning. Detta bör föranleda ett särskilt övervägande med hänsyn till ultraljudsexponering av embryo under en tidsperiod i graviditeten som kännetecknas av stor känslighet för yttre påverkan. Vetenskapliga studier saknas om möjliga effekter av diagnostiskt ultraljud under tidig graviditet. Experterna manar till försiktighet vid undersökningar under första trimestern och till strikt iakttagande av rekommendationer angående ultraljudsindex och duration av undersökningar [4,12]. Användning under graviditet av

tvådimensionellt ultraljud med låga ultraljudsnivåer enligt ALARA-principen (ALARA = "as low as reasonably achievable") anses inte vara kontraindicerad i någon klinisk situation, inklusive screeningundersökning av okomplicerade graviditeter [13,15,34]. Det är viktigt att känna till att vissa tekniska optioner, t ex så kallade "harmonic imaging", som förbättrar bildkvaliteten, kan ge höga ultraljudsintensiteter och bör undvikas under första trimestern [12].

Speciell uppmärksamhet har ägnats åt användning av dopplerultraljud under första trimestern då det är känt att dopplerultraljud kan ge upphov till värme i vävnaden. Visserligen är risken för uppvärmning av vävnader störst i gränsskiktet mellan ben- och mjukvävnad, som vid dopplerundersökningar av fostrets hjärncirkulation under sista månaderna av graviditeten. Dock kan embryos vävnader under utveckling, med snabb celldelning och differentiering, vara mycket känsliga även för små temperaturförändringar. Med anledning av detta har rekommendationer publicerats som avråder från rutinanvändning av dopplerultraljud under tidig graviditet [3,13]. Också för vetenskapliga studier har särskilda rekommendationer utfärdats, som kräver förutom godkännande av Etikkommittén och informerat samtycke av de deltagande gravida kvinnorna, också redovisning av använda intensiteter enligt TI och MI [7]. En modifierad rekommendation för 3D-powerdoppler under första trimestern anger att både TI och MI inte ska överstiga 1,0 [41].

En ny situation uppstod i och med rapporter om möjligheten att använda dopplerundersökningar av blodflödes hastigheter i ductus venosus och över trikuspidalklaffen som en del av tidig fosterdiagnostik [31]. Som diskuteras i Kapitel 3.1.3, görs dessa undersökningar i anslutning till undersökningar av fostrets nackuppkläring, dvs i slutet av första trimestern. Organogenesen är då avslutad men, med hänsyn till diskussionen ovan, måste man väga de kliniska vinsterna mot de, visserligen små och till viss grad teoretiska, risker, som exposition för dopplerultraljud vid den tidpunkten i graviditet kan innebära. Mer data behövs om de möjliga positiva respektive negativa konsekvenserna av dopplerundersökningen för att kunna göra sådan avvägning. Tills vidare måste man ifrågasätta användning av pulsat dopplerultraljud som screeningtest under första trimestern. Undersökningen med doppler vid 11–13 veckor

är inte tekniskt enkelt och kan ta lång tid även för en expert, vilket kan öka exponeringen av fostret för dopplerultraljud. Användning av dopplerultraljud som sekundär test kan dock vara berättigad för att upptäcka hjärtmissbildning hos foster med ökad nackuppklarning.

Tredimensionellt ultraljud (Kapitel 3.2.4)

Vi fann inga originalstudier som undersöker säkerhetsfrågor eller energinivåer vid undersökningar med 3D-ultraljud under graviditet. Teoretiskt borde exponering av fostret i livmodern minska eftersom insamling av 3D-ultraljudsdata sker genom automatiska svep av undersökningsområdet i kroppen och ultraljudsenergin fördelas över en större vävnadsvolym än vid tvådimensionella undersökningar. Dessutom, eftersom datorframställning av 3D-bilder och deras analys oftast sker "off-line", minskar tiden för den direkta patientundersökningen [6]. Den framtida utvecklingen får utvisa om 3D-ultraljud kommer att medföra ändring i undersökningstekniken av gravida med insamling av 3D-ultraljudsdata under en kort tidsperiod och analys av data, fostermätning samt demonstration av bilder för föräldrarna med hjälp av dator efter själva undersökningen. Sådant förfarande skulle avsevärt kunna minska exponering av foster för ultraljud.

Den senaste tekniska utvecklingen av 3D-ultraljud gör det möjligt att framställa rörliga 3D-bilder av foster i realtid (så kallat 4D-ultraljud). Inga uppgifter finns idag om energimängder som används vid dessa undersökningar. Fyrdimensionellt ultraljud kan användas för studier av fostrets aktivitet i livmodern, vilket skulle kunna leda till att fostret exponeras för ultraljud kontinuerligt under långa tidsperioder.

Ultraljudskontrastmedel

Kvaliteten av ultraljudsbilder och dopplersignaler kan öka markant vid användning av så kallat ultraljudskontrastmedel, som innehåller mikroskopiska gasbubblor. Ultraljudskontrast används för att studera perfusion av t ex hjärtmuskeln eller vid tumördiagnostik. Eftersom det kan uppstå bioeffekter vid interaktion mellan mikrobubblorna och ultraljud, som skulle kunna skada de minsta kärlen i vävnaden, rekommenderas största försiktighet när det gäller foster och nyfödda [3,15].

Ultraljudskontrast har använts i djurexperimentella studier men endast mycket sparsamma data finns om användning under graviditet hos människa. I en studie på tvillinggraviditeter med misstanke om så kallad tvillingtransfusion har kontrastmedel tillförts direkt in i fostrens blodcirkulation för att kartlägga kärlförbindelser i moderkakan [10]. Inga bieffekter på foster noterades. I två andra studier har kontrastmedel använts i moderns blod för att studera cirkulation i moderkakan: i ett fall av placentainväxt i livmoderväggen (placenta accreta) [22] och i en liten patientserie med tillväxthämmade foster [32], utan att några negativa effekter observerades. En liten studie har jämfört fostrets reaktioner efter injektion av kontrastmedel respektive koksalt i moderns cirkulation (Tabell 3.3.1.5) [33]. Inga skillnader mellan grupperna fanns beträffande fostrens hjärtfrekvens, rörelser, navelsträngsblodflöde eller i det kliniska graviditetsutfallet.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att ta definitiv ställning till användning av ultraljudskontrastmedel under graviditet. Även om kontrastmedlet används enbart i moderns cirkulation, finns det alltid risk för att det kan gå över placenta till fostrets cirkulation. Därför är det rimligt att tills vidare använda kontrastmedel endast på väldefinierade forskningsfrågeställningar i fostermedicinska centra och under strikt kontroll av använda MI-värden [3,15].

Magnetisk resonanstomografi (magnetkamera)

Undersökningar av foster med magnetkamera (MR) som sekundär undersökning till ultraljud, kan ge värdefull tilläggsinformation vid missbildningsdiagnostik (Kapitel 3.2.3 om magnetisk resonanstomografi). Systematiska undersökningar av MR-metodens säkerhet saknas, men inga biologiska effekter har hittills rapporterats och man anser att några risker för sena effekter inte existerar eller är minimala [23]. I små uppföljningsstudier har man inte sett någon ökning av fostertillväxthämning [26] (Tabell 3.3.1.6) eller några negativa fynd vid tre års ålder [1] efter exponering för MR i livmodern. Djurstudier ger inte heller hållpunkter för bieffekter som t ex temperaturstegring [24]. Eftersom bevis saknas av metodens säkerhet under graviditet, rekommenderar Säkerhetskommittén av The Society for Magnetic Resonance Imaging att MR-metoden används under graviditet i de fall då andra diagnostiska

metoder baserade på icke-joniserande strålning (t ex ultraljud) inte ger tillräcklig information eller om MR-metoden kan ge information som annars endast kan erhållas med hjälp av metoder som exponerar foster för joniserande strålning [40]. Eftersom den teoretiska risken för påverkan på embryo/foster är störst under organogenesen, undviker de flesta centra undersökningar med MR under första trimestern av graviditeten [8,11,18,23]. Man rekommenderar inte heller användning av intravenös kontrast [40]. Denna rekommendation har dock nyligen ifrågasatts då kontrastmedlet går snabbt tillbaka över moderkakan från fostrets till moderns cirkulation och man inte har observerat några negativa effekter på fostret [43].

Kunskapsluckor

- Det saknas uppföljningsstudier av barn undersökta i livmodern med moderna diagnostiska ultraljudsapparater som kan generera relativt höga energiintensiteter.
- Det är oklart om det finns ett orsakssamband mellan ultraljudsexponering i livmodern och icke-högerhänthet hos pojkar.
- Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma om det finns risker med att använda tvådimensionellt ultraljud och dopplerultraljud i första trimestern, och om det finns risker med att använda tredimensionellt ultraljud i första eller andra trimestern.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för bedömning av eventuella risker med användning av ultraljudskontrastmedel under graviditet.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för bedömning av eventuella risker med användning under graviditet av magnetisk resonans tomografi med hög prestanda och med MR-kontrastmedel.

Tabell 3.3.1.3 Ultraljud. Systematiska översikter.

Författare År Referens Land	Informationskällor	Inklusionskriterier	Antal studier/ studietyp	Syfte med studien	Population
Salvesen 1999 [36] Norge	PubMed, Cochrane Library, ECMUS library	Ultraljuds- effekt på födelsevikt, barn- malignitet, och/eller neurologisk utveckling	A) 11 studier födelsevikt. B) 4 retro- spektiva fall-kon- trollstudier av barnmalig- nitet. C) 2 uppfölj- ningsstudier baserade på 3 RCT (metaanalys)	Att finna möjligt samband mellan ultraljuds- exponering i livmodern och utfalls- variabler	A) Mixad B) Oselek- terad C) 1 oselek- terad, 1 lågrisk

Test	Referensstandard	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Rutinultraljud andra trimestern 1 studie + CW-doppleraltraljud	A) Födelsevikt B) Register av barnmalignitet C) Föräldrar frågeformulär	A) Låg födelsevikt eller SGA. B) Leukemi, solida tumörer. C) Icke-högerhänthet, synskärpa, hörsel, språkutveckling	A) En studie visade minskning av födelsevikt (-41 g), en visade ökning (+42 g), en fann fler SGA. B) Inget samband mellan ultraljud och barnmalignitet. C) Inget samband med neurologiska avvikelser, syn- eller hörselavvikelse. Ingen skillnad i icke-högerhänthet enligt "intention-to-treat"; pojkar ökad frekvens av icke-högerhänthet (+26%)	Högt Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.3.1.3 fortsättning

Författare År Referens Land	Informa- tionskällor	Inklusions- kriterier	Antal studier/ studietyp	Syfte med studien	Population
Salvesen 1999 [37] Norge	Litteratur- sökning	Ultraljuds- effekt på vänster/ högerhant- het	2 uppfölj- ningsstudier baserade på 3 RCT (metaanalys)	Att finna möjligt samband mellan ultraljuds- exponering i livmo- dern och utfallsvari- abler	(Norge – låg risk, Sverige – medel- hög risk). n = 4 715

Barnmalignitet = Maligna sjukdomar i barndomen

CW-doppler = Continuous wave doppler (kontinuerligt doppler ultraljud)

ECMUS = European Committee for Medical Ultrasound Safety

KI = Konfidensintervall

OR = Oddskvot

RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

SGA = Small-for-gestational age

Test	Referensstandard	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Rutinultraljud andra trimestern	Föräldrar frågeformulär	Icke-högerhänthet	Ingen skillnad i icke-högerhänthet enligt "intention-to-treat" (OR 1,13; 95% KI 0,97–1,32). Subanalyser: fler ickehögerhänta i ultraljudsgruppen bland pojkar (OR 1,26; 95% KI 1,03–1,54); bland ultraljudsexponerade (OR 1,19; 95% KI 1,02–1,38); och bland ultraljudsexponerade pojkar (OR 1,34; 1,03–1,65)	Högt Subanalyser ger marginella signifikanser. Relevant för svenska förhållanden

Tabell 3.3.1.4 *Ultraljud. Randomiserade, fall–kontroll och registerstudier.*

Författare År Referens Land	Studietyper och tidsperiod	Syfte med studien	Population Antal	Intervention
Evans 1996 [17] Australien	Uppföljnings- studie baserad på RCT 1989–1991	Att undersöka möjlig effekt av upprepade ultraljuds- undersökningar under graviditet på födelsevikt	Oselekterad n=2 743	Ultraljud: (bild- givande + dopp- ler) 5 ggr under graviditet
Newnham 2004 [29] Australien	Uppföljnings- studie baserad på RCT 1989–1991	Att undersöka möjlig effekt av upprepade ultraljuds- undersökningar under graviditet på tillväxt och utveckling under barn- domen	Oselekterad n=2 867	Ultraljud: (bild- givande + dopp- ler) 5 ggr under graviditet
Bellieni 2005 [5] Italien	Retrospektiv kohort 2004	Att undersöka om stort antal ultraljuds- undersökningar under graviditet påverkar födel- sevikten	Mixad, otillräckligt beskrivet n=1 203; Undergrupper: fall n=167; kontroller n=120	Ultraljud: >8 undersökningar per graviditet

Kontroll	Kompetens hos undersökare	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Ultraljud vid 18 v (bildgivande) + på indikation	Bra	Biometriska karakteristika i nyföddhetsperioden av benskelettet respektive mjukvävnader för att förklara ev effekter av ultraljud på fostertillväxt	Inga signifikanta skillnader mellan grupperna. Inga konklusiva slutsatser möjliga	Medelhögt
Ultraljud vid 18 v (bildgivande) + på indikation	Bra	Kroppstillväxt; språkutveckling, beteende, neurologisk utveckling vid 1 och 8 års ålder	Primär studie: Liten effekt på födelsevikt. Inga signifikanta skillnader mellan grupperna	Högt Inga skillnader i den postnatala utvecklingen
Ultraljud: 3 undersökningar per graviditet	Okänd	Födelsevikt	I fallgruppen var medelfödelsevikten 31 g lägre än i kontrollgruppen (p=0,02)	Lågt Confounders ej beaktade

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.3.1.4 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tidsperiod	Syfte med studien	Population	Intervention
Kieler 2001 [20] Sverige	Kohort registerstudie 1973–1978	Att undersöka möjligt sam- band mellan exponering för ultraljud i livmodern och vänsterhänthet hos unga män vid inskrivning till värnplikt	Data från det Medicinska Födelse- registret och Nationella värn- pliktsregistret Malmö n=6 858; Sverige utom Malmö n=172 537	Rutinultraljud under graviditet (sjukhusbunden population – Malmö)
Kieler 2005 [21] Sverige	Kohort registerstudie 1973–1978	Att undersöka möjligt sam- band mellan exponering för ultraljud i livmodern och resultat av psykologtest hos unga män vid inskrivning till värnplikt	Data från det Medicinska Födelse- registret och Nationella värn- pliktsregistret Malmö n=6 026; 37 andra sjuk- hus i Sverige n=161 033	Rutinultraljud under graviditet (sjukhusbunden population – Malmö)

Kontroll	Kompetens hos undersökare	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Inget ultraljud under graviditet (resten av Sverige)	Ej angivet	Vänsterhänthet enligt uppgift i registret	1973–1975: Ingen skillnad; 1976–1978: Fler vänsterhäntha i interventionskohorten (OR 1,32; 95% KI 1,16–1,51)	Lågt Ingen verifiering av exponering för ultraljud. Osäker kvalitet av uppgifter om vänsterhänthet
Inget ultraljud under graviditet (motsvarande intagningsområden av 37 kvinnokliniker i Sverige)	Ej angivet	Resultat av intelligenstest (Swedish Enlistment Battery)	Ingen skillnad mellan kohorter. Ingen skillnad mellan män födda i Malmö före och efter införande av rutinultraljud. Ingen skillnad mellan bröder (15 540 par) troligen exponerade respektive icke exponerade för ultraljud	Lågt Ingen verifiering av exponering för ultraljud

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.3.1.4 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyper och tidsperiod	Syfte med studien	Population Antal	Intervention
Naumburg 2000 [27] Sverige	Fall-kontroll 1973–1989	Att undersöka möjligt samband mellan ultraljud under graviditet och barnmalig- nitet (lymfatisk och myeloid leukemi)	752 barn med leukemi rap- porterade till Cancerregister; uppgifter om ultraljudsexpo- nering hämtade från patient- journaler	Ultraljud under graviditet

Barnmalignitet = Maligna sjukdomar i barndomen

RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Tabell 3.3.1.5 Ultraljudskontrast.

Författare År Referens Land	Studietyper och tidsperiod	Syfte med studien	Population Antal	Intervention
Ordén 2000 [33] Finland	Kohort	Att undersöka möjliga effekter av ultraljudsun- dersökning av uteroplacentär cirkulation med kontrast på fostrets hjärt- frekvens och välbefinnande	Mixad Tredje trimestern (n=69)	Powerdoppler- ultraljud av uteroplacentär cirkulation med intravenöst kon- trastmedel (n=25) Dopplerun- dersökning av navelsträngscir- kulation före och efter intravenös injektion av ultraljudskon- trast till modern (n=15)

Kontroll	Kompetens hos undersökare	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Inget ultraljud under graviditet	Ej angivet	Frekvens av ultraljudsundersökningar i fall- respektive kontrollgruppen	Ingen skillnad mellan fall och kontroller	Medelhögt Relevant för svenska förhållanden

Kontroll	Kompetens hos undersökare	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Powerdoppler-ultraljud av uteroplacentär cirkulation med intravenöst placebo (n=15)	Hög	Förekomst av accelerationer och ändring av korttidsvariabilitet i fostrets hjärtfrekvens; Förekomst av fosterrörelser	Inga signifikanta skillnader mellan grupperna	Lågt

Tabell 3.3.1.6 Magnetisk resonanstomografi.

Författare År Referens Land	Studietyper och tidsperiod	Syfte med studien	Population	Intervention
Michel 2003 [46] Schweiz	Observations- studie	Att undersöka möjliga effekter av under- sökning med magnetkamera på fostrets hjärtfrekvens och välbefin- nande	Lågrisk, tredje trimestern n = 8	MR-undersök- ning (1,5 Tesla)
Myers 1998 [26] UK	Fall-kontroll	Att undersöka om exponering för MR i livmodern ökar risken för fostertillväxt- hämning	Lågrisk (frivilliga) 20–40 graviditets- veckor	MR-undersök- ning longitudi- nellt (upp till 5 ggr under gravitet) n = 74

KI = Konfidensintervall

MR = Magnetisk resonans

OR = Oddsquot

SGA = Small-for-gestational age

Kontroll	Kompetens hos undersökare	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Foster var egna kontroller	Okänd	Förekomst av accelerationer och ändring av korttidsvariabilitet i fostrets hjärtfrekvens; Förekomst av fosterrörelser	Inga signifikanta skillnader mellan registreringarna före, under och efter MR-undersökningen	Lågt
Ingen MR n = 128	God – experter på området	Förekomst av SGA födelsevikt	Ingen skillnad i födelseviktpercentiler	Medelhögt Relevant för svenska förhållanden

Referenser

1. Baker PN, Johnson IR, Harvey PR, Gowland PA, Mansfield P. A three-year follow-up of children imaged in utero with echo-planar magnetic resonance. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:32-3.
2. Barnett SB, Kossoff G (eds). Safety of diagnostic ultrasound. *Progress in Obstetric and Gynaecological Sonography Series*. Parthenon, London; 1998.
3. Barnett SB, Maulik D. Guidelines and recommendations for safe use of Doppler ultrasound in perinatal applications. *J Matern Fetal Med* 2001;10:75-84.
4. Barnett SB. Routine ultrasound scanning in first trimester: what are the risks? *Semin Ultrasound CT MR* 2002;23:387-91.
5. Bellieni CV, Buonocore G, Bagnoli F, Cordelli DM, Gasparre O, Calonaci F, et al. Is an excessive number of prenatal echographies a risk for fetal growth? *Early Hum Dev* 2005;81:689-93.
6. Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B. How sonographic tomography will change the face of obstetric sonography: a pilot study. *J Ultrasound Med* 2005;24:371-8.
7. Campbell S, Platt L. The publishing of papers on first-trimester Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:159-60.
8. Cannie M, Jani J, Dymarkowski S, Deprest J. Fetal magnetic resonance imaging: luxury or necessity? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:471-6.
9. Deane C, Lees C. Doppler obstetric ultrasound: a graphical display of temporal changes in safety indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:418-423.
10. Denbow ML, Welsh AW, Taylor MJ, Blomley MJ, Cosgrove DO, Fisk NM. Twin fetuses: intravascular microbubble US contrast agent administration – early experience. *Radiology* 2000;214:724-728.
11. De Wilde JP, Rivers AW, Price DL. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. *Prog Biophys Mol Biol* 2005;87:335-53.
12. Duck FA. Is it safe to use diagnostic ultrasound during the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:385-8.
13. Duck FA. Safety aspects of the use of ultrasound in pregnancy. *Fetal and Maternal Medicine Review* 2002;14:1-21.
14. Edwards MJ. Hyperthermia as a teratogen: a review of experimental studies and their clinical significance. *Teratog Carcinog Mutagen* 1986;6:563-82.
15. EFSUMB: Safety statement. <http://www.efsumb.org>.
16. EFSUMB: Tutorial paper: thermal and mechanical indices. *Eur J Ultrasound* 1996;4:145-50.
17. Evans S, Newnham J, MacDonald W, Hall C. Characterisation of the possible effect on birthweight following frequent

- prenatal ultrasound examinations. *Early Hum Dev* 1996;45:203-14.
18. Hubbard AM. Ultrafast fetal MRI and prenatal diagnosis. *Semin Pediatr Surg* 2003;12:143-53.
19. International Electrotechnical Commission. IEC Standard 60601-2-37: Medical electrical equipment – particular requirements for the safety of ultrasound medical diagnostic and monitoring equipment. IEC: Geneva; 2002.
20. Kieler H, Cnattingius S, Haglund B, Palmgren J, Axelsson O. Sinistrality – a side-effect of prenatal sonography: a comparative study of young men. *Epidemiology* 2001;12:618-23.
21. Kieler H, Haglund B, Cnattingius S, Palmgren J, Axelsson O. Does prenatal sonography affect intellectual performance? *Epidemiology* 2005;16:304-10.
22. Kirkinen P, Helin-Martikainen HL, Vanninen R, Partanen K. Placenta accreta: imaging by gray-scale and contrast-enhanced color Doppler sonography and magnetic resonance imaging. *J Clin Ultrasound* 1998;26:90-4.
23. Levine D. Fetal magnetic resonance imaging. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15:85-94.
24. Levine D, Zuo C, Faro CB, Chen Q. Potential heating effect in the gravid uterus during MR HASTE imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:856-61.
25. Marsal K. The output display standard: has it missed its target? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:211-4.
26. Myers C, Duncan KR, Gowland PA, Johnson IR, Baker PN. Failure to detect intrauterine growth restriction following in utero exposure to MRI. *Br J Radiol* 1998; 71:549-51.
27. Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Hall P, Ekblom A. Prenatal ultrasound examinations and risk of childhood leukaemia: case-control study. *BMJ* 2000;320:282-3.
28. Newnham JP. Studies of ultrasound safety in humans: clinical benefits vs. risk. In: Barnett SB, Kossoff G (eds). *Safety of diagnostic ultrasound. Progress in Obstetric and Gynaecological Sonography Series*. Parthenon, London, 1998. pp 99-111.
29. Newnham JP, Doherty DA, Kendall GE, Zubrick SR, Landau LL, Stanley FJ. Effects of repeated prenatal ultrasound examinations on childhood outcome up to 8 years of age: follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:2038-44.
30. Newnham JP, Evans SF, Michael CA, Stanley FJ, Landau LI. Effects of frequent ultrasound during pregnancy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1993;342:887-91.
31. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.
32. Orden MR, Gudmundsson S, Kirkinen P. Intravascular ultrasound contrast agent: an aid in imaging intervillous blood flow? *Placenta* 1999;20:235-40.
33. Ordén MR, Leinonen M, Kirkinen P. Contrast-enhanced ultrasonography of uteroplacental circulation does not evoke

- harmful CTG changes or perinatal events. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:139-45.
34. Rapid Response Group (Abramowicz JS, Kossoff G, Maršál K, ter Haar G. Safety statement, 2000. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:594-6.
35. Safety Group of the British Medical Ultrasound Society. Guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound equipment. *BMUS Bulletin* 2000;Aug:30-3.
36. Salvesen KA, Eik-Nes SH. Ultrasound during pregnancy and birthweight, childhood malignancies and neurological development. *Ultrasound Med Biol* 1999; 25:1025-31.
37. Salvesen KA, Eik-Nes SH. Ultrasound during pregnancy and subsequent childhood non-righthandedness: a metaanalysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:241-6.
38. SBU. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1998. SBU-rapport nr 139 (Kapitel 2, s 23-38 respektive Kapitel 6, s 69-81).
39. Sheiner E, Freeman J, Abramowicz JS. Acoustic output as measured by mechanical and thermal indices during routine obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 2005;24:1665-70.
40. Shellock FG, Kanal E. Policies, guidelines, and recommendations for MR imaging safety and patient management. SMRI Safety Committee. *J Magn Reson Imaging* 1991;1:97-101.
41. Shih JC, Jaffe R, Hsieh FJ. Three-dimensional ultrasonography in early pregnancy. *Semin Perinatol* 2001;25:3-10.
42. ter Haar G, Duck FA (eds) The safe use of ultrasound in medical diagnosis. British Medical Ultrasound Society/British Institute of Radiology, London, 2000.
43. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005; 15:1234-40.
44. WFUMB: Safety statement. <http://www.wfumb.org>.
45. Whittingham TA. The acoustic output of diagnostic machines. In: *The Safe Use of Ultrasound in Medical Diagnosis*, ter Haar G, Duck F (eds). British Medical Ultrasound Society/British Institute of Radiology: London, UK, 2000, pp 16-31.
46. Michel SC, Rake A, Keller TM, Huch R, König V, Seifert B, et al. Original report. Fetal cardiographic monitoring during 1.5-T MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1159-64.

3.3.2 Invasiv diagnostik

Slutsatser

- Den bästa tillgängliga skattningen av riskökning för graviditetsförluster gäller sent fostervattenprov (≥ 15 fullbordade graviditetsveckor) och anger en ökning på 1 procentenhet. Majoriteten av dessa graviditetsförluster utgörs av missfall. (Evidensstyrka 2)
- Sent fostervattenprov ger färre graviditetsförluster än transcervikalt moderkaksprov (utfört efter ≥ 10 fullbordade graviditetsveckor) respektive tidigt fostervattenprov (9–14 fullbordade graviditetsveckor) (Evidensstyrka 1).
- Graviditetsförluster efter transabdominellt moderkaksprov (utfört efter ≥ 10 fullbordade graviditetsveckor) är av samma storleksordning som efter sent fostervattenprov (Evidensstyrka 3).
- Tidigt fostervattenprov ökar risken för klumpfot hos nyfödda barn till cirka 1,6–1,8 procent jämfört med 0,1 procent som rapporterats efter sent fostervattenprov och 0,2 procent som rapporterats efter transabdominellt moderkaksprov (Evidensstyrka 1).

Bakgrund

För diagnostik av kromosomavvikelse hos foster krävs idag ett invasivt test, dvs fostervattenprov, moderkaksprov eller fetalt blodprov. Dessutom kan invasiva test, framför allt moderkaksprov, användas vid riktad diagnostik av ett flertal genetiskt betingade sjukdomar. Fetala blodprov används sällan vid fosterdiagnostisk provtagning, därför fokuserar denna framställning på fostervattenprov och moderkaksprov.

Fostervattenprov introducerades i klinisk verksamhet redan på 1960-talet och utförs alltid transabdominellt. En nål förs via kvinnans bukvägg in i uterus och amnionhålan där fostervatten aspireras. Traditionellt har fostervattenprov utförts vid cirka 16 graviditetsveckor. Moderkaksprov tillkom som en alternativ metod på 1980-talet. Till en början utfördes

provtagningen transcervikalt (via livmoderhalsen) men snart beskrevs också att korionvilli kunde erhållas transabdominellt. Prov togs primärt så tidigt som vid 6:e graviditetsveckan.

Frågeställningar

- Vilka risker medför dessa metoder avseende graviditetsutfall samt skador på barn och mor?
- När under graviditeten är dessa risker lägst?

Metod

Se Kapitel 2 ”Metodik för den systematiska litteraturgenomgången”.

Resultat

Grunden för resultatredovisningen här är den Cochrane-översikt som publicerades 2003 [3]. I denna översikt ingår referenserna 1, 2, 10 och 11. I övrigt har rapporter med senare publiceringsdatum, som uppfångats via det tidigare beskrivna sökningsförfarandet och som bedömts relevanta medtagits. De metoder som utvärderats är sent (≥ 15 fullbordade graviditetsveckor) fostervattenprov, tidigt (9–14 fullbordade veckor) fostervattenprov, transabdominellt moderkaksprov och transcervikalt moderkaksprov. Moderkaksproven i dessa studier har huvudsakligen utförts tidigast vid 10 fullbordade graviditetsveckor. Alla dessa procedurer utförs under ultraljudsgenomlysning antingen med hjälp av nålguide eller med ”fri-hand”-teknik.

Endast en randomiserad studie har studerat skillnaden i graviditetsutfall mellan ett invasivt ingrepp (sent fostervattenprov) och kontroller (endast ultraljudsundersökning) [11]. Den totala graviditetsförlusten, definierat som spontana missfall, graviditetsavbrytanden eller intrauterin fosterdöd, ökade från 2,2 till 3,2 procent, dvs en ökning med 1 procentenhet. Skillnaden var inte statistiskt signifikant men ökningen av missfall från 1,3 till 2,1 procent (0,8 procent) nådde signifikans. Dessutom noterades

vattenavgång oftare i studiegruppen (1,7 procent) jämfört med kontrollgruppen (0,4 procent).

En randomiserad studie har undersökt skillnaden mellan tidigt och sent fostervattenprov [2]. I den tidiga gruppen utfördes nästan 90 procent av ingreppen före vecka 13 + 0. Cirka 70 procent av de sena fostervattenproven gjordes i intervallet 15 + 0–15 + 6 veckor. Slutsatsen blev att sena fostervattenprov är säkrare och enklare att utföra. Tidigt fostervattenprov medförde en signifikant ökad total graviditetsförlust på 7,6 procent jämfört med 5,9 procent efter sent fostervattenprov. Andelen missbildningar i gruppen med tidigt fostervattenprov (4,6 procent) var signifikant högre jämfört med den sena gruppen (2,7 procent). Särskilt ökade andelen barn med klumpfot i den tidiga till 1,3 procent jämfört med 0,09 procent i den sena gruppen. Tidigt fostervattenprov krävde mer än ett instick i 4,7 procent jämfört med 1,7 procent i den sena. Dessutom var odlingsmisslyckanden vanligare (1,8 procent) efter tidigt jämfört med sent (0,2 procent) fostervattenprov.

Jämfört med sent fostervattenprov (11 procent) har fyra randomiserade studier visat signifikant högre total graviditetsförlust vid transcervikalt moderkaksprov (14,5 procent) [3]. Framför allt förelåg en ökning av missfall. En jämförelse mellan transabdominellt moderkaksprov och sent fostervattenprov fann ingen skillnad i graviditetsförlust (6,3 procent jämfört med 7,0 procent) [10]. Om moderkaksprov utfördes antingen transcervikalt eller transabdominellt blev den totala graviditetsförlusten signifikant högre för moderkaksprov (11 procent) än sent fostervattenprov (8,2 procent) [1,10]. Förnyad provtagning krävdes oftare efter transcervikalt moderkaksprov (6,3 procent) jämfört med sent fostervattenprov (0,2 procent) och laboratoriemisslyckanden förekom oftare efter transcervikalt moderkaksprov (1,7 procent) jämfört med sent fostervattenprov (0,07 procent). Blödningar var också vanligare efter transcervikalt fostervattenprov. Ingen av dessa studier kunde verifiera tidigare fynd av extremitetsmissbildningar som en följd av moderkaksprov i första trimestern. Denna komplikation är dock sannolikt graviditetslängdsberoende och i de här refererade randomiserade studierna har moderkaksprov i de allra flesta fall utförts efter tio fulla veckor.

Fem randomiserade studier har jämfört transcervikalt moderkaksprov med transabdominellt moderkaksprov. Såväl total graviditetsförlust (9,0 procent) som missfall (7,9 procent) var högre efter transcervikalt moderkaksprov jämfört med transabdominellt moderkaksprov (7,4 procent respektive 4,5 procent). Skillnaderna beror huvudsakligen på en av de ingående studierna [10]. Transcervikalt moderkaksprov innebär oftare flera instick (11,2 procent) jämfört med transabdominellt (4,1 procent) och blödningar förkom oftare efter transcervikalt (10 procent) jämfört med transabdominellt moderkaksprov (1,6 procent).

Fyra publikationer har på ett randomiserat sätt jämfört tidigt fostervattenprov med transabdominellt moderkaksprov. Fler missfall följde efter tidigt fostervattenprov (4,5 procent) jämfört med transabdominellt moderkaksprov (2,3 procent) [3]. Klumpföt noterades hos 1,8 procent av barnen efter tidigt fostervattenprov jämfört med 0,2 procent efter transabdominellt moderkaksprov. En av studierna noterade en ökning av hemangiom hos barnen efter moderkaksprov. Detta sågs inte i de andra studierna. Transabdominellt moderkaksprov tycktes vara mer tekniskt krävande innebar ökat behov av fler instick och ytterligare provtagning.

En Cochrane-översikt från 2003, som jämförde olika instrument avsedda för transcervikalt moderkaksprov, fann vissa bevis för att biopsitång var att föredra jämfört med aspiration via kateter eller metallkanyl [4]. En randomiserad studie från 2005 visade att biopsitång föredrogs av operatörer och patienter och var lika effektiv som aspiration [12]. Ingen skillnad observerades i graviditetsutfall, men endast 200 kvinnor randomiserades.

Philip och medarbetare har i en randomiserad studie omfattande 3 775 kvinnor jämfört transabdominellt moderkaksprov med tidigt fostervattenprov utfört i graviditetsvecka 12–14 [8]. Ingen säker skillnad sågs beträffande graviditetsutfall även om en antydd ökad risk noterades för fostervattenprov. En fyrfaldig ökning av klumpföt sågs då fostervatten-

prov utförts under graviditetsvecka 13. Beträffande vecka 14 var fallen för få för att ge ett säkert svar.

Samma studiematerial har utnyttjats för att undersöka moderns risk att utveckla hypertoni/pre-eklamsi efter dessa ingrepp [9]. Randomiseringen har delvis brutits eftersom tre grupper jämförts; moderkaksprov, fostervattenprov utförd transplacentärt respektive icke-transplacentärt. En signifikant högre incidens av hypertoni/pre-eklamsi observerades i gruppen med moderkaksprov (5,4 procent) jämfört med fostervattenprov (3,5 procent). Fostervattenprov med punktion via placenta gav siffran 3,9 procent jämfört med 3,4 procent utan placentär passage.

Nassar och medarbetare har i en retrospektiv studie med relativt stort bortfall deskriptivt undersökt komplikationsrisken efter drygt 1 500 fostervattenprov [7]. Missfall noterades i 0,22 procent, blödning 0,59 procent och vattenavgång 0,82 procent. Komplikationsriskerna ökade med stigande graviditetslängd inom intervallet 14,5–24,5 veckor samt med antalet punktioner. Någon riskökning efter transplacentärt instick sågs inte.

Golden och medarbetare har samlat uppgifter från sex publikationer omfattande drygt 20 000 foster och barn exponerade för moderkaksprov och jämfört med drygt 160 000 icke exponerade foster/barn [6]. De fann att fingerdeformiteter av olika typer förekom oftare efter moderkaksprov, speciellt tycks bortfall av den distala delen av tredje fingret vara typiskt efter exposition för moderkaksprov.

I en omfattande registerstudie inkluderande cirka 21 000 fall av fostervattenprov, cirka 2 000 av moderkaksprov och med 47 000 kontrollfall fann Cederholm och medarbetare att fostervattenprov innebar en ökning av deformiteter hos de födda barnen, framför allt klumpfot [5]. Ökningen var mest påtaglig om fostervattenprov utförts före 14 fullbordade graviditetsveckor. Även andningsstörningar hos barnen ökade efter fostervattenprov. För moderkaksprov observerades inga negativa effekter, men antalet analyserade fall var här betydligt färre.

Diskussion

De två metoder, som har mest gynnsamma egenskaper, beträffande risker är sent fostervattenprov respektive transabdominellt moderkaksprov. Det sena fostervattenprovet bör tidigast utföras efter 15 fullbordade graviditetsveckor och det transabdominella moderkaksprovet tidigast vid 10–11 fulla graviditetsveckor. Transcervikalt moderkaksprov bör endast komma ifråga då den transabdominella vägen bedöms omöjlig. Ett alternativt förhållningssätt i ett sådant fall kan vara att skjuta upp provtagningen en vecka. Tidiga fostervattenprov ger såväl ökade graviditetsförluster som klart ökad risk för klumpfot hos barnen, vilket innebär att metoden inte har någon plats i modern fosterdiagnostisk verksamhet. Om screening för kromosomavvikelse utförs i första trimestern synes det mest logiskt att använda transabdominellt moderkaksprov för de kvinnor som blir testpositiva och önskar invasiv diagnostik. Detta innebär ett problem, eftersom moderkaksprov kräver närhet till kliniskt genetiskt laboratorium och är en metod, som idag huvudsakligen nyttjas på regionkliniker.

Kunskapsluckor

Området är relativt väl studerat. Viss oklarhet råder huruvida transabdominellt moderkaksprov ökar graviditetsförlusterna jämfört med sent fostervattenprov. Fyndet om ökning av hypertoni/pre-eklampsi efter moderkaksprov, som en effekt av en placentär skada, motiverar ytterligare studier fokuserade på denna fråga. Försök med syfte att identifiera fosterceller i maternellt blod för fosterdiagnostik pågår. Systematiska studier om för- och nackdelar med olika utrustningar för fostervattenprov respektive transabdominellt moderkaksprov saknas. Kunskapen om för- respektive nackdelar samt risker vid invasiv fosterdiagnostik och flerbördsgraviditeter är alltså begränsad.

Tabell 3.3.2.1 Invasiv fosterdiagnostik. Diagnostiska studier.

Författare År Referens Land	Studietyp och tidspe- riod	Syfte med studien	Population	Test
Golden 2003 [6] USA	Annan typ 1987–1997	Är CVS för- enad med ökad risk för finger- defekter?	Oselekterad. 6 artiklar och abstrakts på engelska som publicerats 1987–1997 har gått igenom avseende före- komst av fing- erdefekter hos foster/barn. Man har iden- tifierat 2 036 barn och foster exponerade för CVS. Som kontrollmate- rial har nyttjats 161 252 icke- exponerade foster/barn där noggrann kontroll av bl a fingerdefekter utförts Graviditets- vecka: Framgår ej. Moderns ålder: Framgår ej	CVS

Kompetens hos undersökare	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Framgår ej	Missfall Finger- defekter	15 CVS-exponerade barn/foster hade defekt av ett eller flera fingrar. Motsvarande siffra för oexponerade var 30 barn/foster. Detta ger oddskvot på 3,97. Frånvaro eller hypoplasi av 2 fingrar eller alla 5 fingrarna var också vanligare i CVS-gruppen. Bortfall av den distala delen av finger tre syntes specifikt för CVS-exponerade barn/foster	Medelhögt Genomgången bekräftar tidigare studier som visat på denna typ av deformitet efter CVS. Kvaliteten är svår att bedöma eftersom väsentliga data, exempelvis graviditetslängd vid CVS, saknas. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.3.2.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tidspe- riod	Syfte med studien	Population	Test
Nassar 2004 [7] USA	Kohort Retrospektiv 1996–1998	Skatta kom- plikationsrisk efter AMC utförd på regionsjukhus samt identifiera prediktorer för korttidskompli- kationer	Lågrisk. Den stora majoriteten kvinnor var låg- risk beträffande kromosomav- vikelse. Graviditets- längd: 14,5– 24,5 veckor (median: 18 veckor) Moderns ålder: 15–47 år (median 36 år). 1 541 AMC hade utförts under perio- den. Fall med pågå- ende blödning, flerbörd och förhöjda AFP- värden exklu- derades. 52 kunde ej följas upp. Kvarstående studiepopula- tion 1 347	AMC

AMC = Fostervattenprov (amniocentes)

CVS = Moderkaksprov (chorionic villus sampling)

Kompetens hos undersökare	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Varierade påtagligt. De allra flesta AMC (96,8%) utfördes av specialister	Missfall Vaginal blödning Vattenavgång	Inga komplikationer förelåg i 1 325 (98,37%) fall. Missfall förekom i 3 (0,22%) fall. Blödningar inträffade i 8 (0,59%) fall och vattenavgång i 11 (0,82%) fall. I 17,4% gjordes transplacentärt instick. I 1,8% var fostervattnet blodigt. Fostervatten erhöles efter ett instick i 98,7% av fallen. 2 patienter fick återkomma senare då ej heller en 2:a punktion lyckades. Multipel regressionsanalys visade att komplikationsrisken ökade med stigande graviditetslängd inom intervallet. Dessutom ökade risken om fler punktioner hade utförts. Ingen riskökning sågs i fall då kromosomavvikelse eller strukturell avvikelse förelåg, då fostervattnet var blodigt eller då transplacentär passage hade utförts. Antal åtgärder utförda av ovana doktorer var för få för att denna faktor skulle kunna bedömas	Lågt Retrospektiv studie med relativt högt bortfall. Relevant för svenska förhållanden

Tabell 3.3.2.2 Invasiv fosterdiagnostik. Randomiserade kontrollerade studier.

Författare År Referens Land	Studietyp och tids- period	Syfte med studien	Population	Intervetion
Cederholm 2005 Sverige [5]	Kohort Populations- baserad regis- terstudie	Att undersöka om AMC eller CVS ökar risken för perinatal och barnsjuklighet och dödlighet	Kvinnor 35–49 år med enkelbörd n=71 586 (AMC n=21 748, CVS n=1 984)	AMC respek- tive CVS
Silver 2005 [9] Kanada, Dan- mark, USA	Kohort 1997–2001	Kan placentär skada i första trimestern orsaka mater- nell hypertoni/ pre-eklamsi?	Lågrisk för fetal kromo- somalvikelse [2]. Graviditets- veckor: 13–14 (90%) 12–14 (100%). Antal foster: 3 698	CVS AMC

Kontroll	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Inget invasivt ingrepp	Okänd	Förekomst av skelettdeformiteter (klumpfot), andningsstörningar, perinatal och barndödlighet, perinatal sjuklighet	I AMC-gruppen signifikant ökad risk för deformiteter (OR 1,32, 95% KI 1,1–1,57), särskilt klumpfot (OR 1,45, 95% KI 1,06–1,99), och för andningsstörningar hos barnet (OR 1,12, 95% KI 1,02–1,24). Ingen riskökning i CVS-gruppen	Medelhögt Relevant för svenska förhållanden
	Se referens [2]	Hypertoni/pre-eklamsi	En signifikant högre incidens av hypertoni/pre-eklamsi observerades i CVS-grupp (5,4%) jämfört med AMC-gruppen (3,5%). Om AMC utförts utan passage av placenta fick 3,4% av kvinnorna hypertoni/pre-eklamsi, om transplacentär passage förelåg var motsvarande siffra 3,9%	Lågt En ursprungligen randomiserad studie för att bedöma säkerhet etc vid olika typer av invasiv fosterdiagnostik. Data har sedan utnyttjats i ett annat syfte och resultaten bör betraktas som hypotesskapande. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.3.2.2 fortsättning

Författare År Referens Land	Studietyp och tidsperiod	Syfte med studien	Population	Intervention
Philip 2004 [8] Danmark, USA, Kanada	RCT 1997–2001	Att jämföra ”tidig” trans- abdominell AMC med ”sen” transabdominell CVS	Lågrisk för fetal kromosomav- vikelse. Graviditets- veckor: 13–14 (90%) i övrigt 12–14 veckor. Moderns ålder: Medel 37 år Antal foster: 3 775 randomi- serades. 87% från Rikshospitalet i Köpenhamn	AMC
von Dadelszen 2005 [12] Kanada	RCT 1997–1999	Att jämföra 2 olika instru- ment avsedda för transcervikal CVS	Lågrisk för fetal kromosomav- vikelse: 87% maternell ålder. Graviditets- veckor: 10 + 0–12 + 6. Moderns ålder: Ingen skillnad mellan grup- perna. Antal foster: 200 randomise- rades	CVS Biopsitång

AFP = Alfa-fetoprotein; AMC = Fostervattenprov (amniocentes); CVS = Moderkaksprov (chorionic villus sampling); HBF = Fosterhemoglobin

Kontroll	Kompetens hos undersökaren	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Trans-abdominell CVS	Alla hade utfört minst 25 ingrepp av vardera sorten	Primärt utfallsmått var graviditetsförluster och prematura förlossningar före 28 fulla veckor hos kromosomfriska foster. Sekundära utfall var alla graviditetsförluster, neonataldöd, oligohydramnios, gestationsålder vid förlossning, IUGR, andningsstörningar, klumpfot, andra ortopediska avvikelser, andra missbildningar, misslyckade ingrepp, laboratoriemisslyckanden och cytogenetisk konkordans	Ingen skillnad förelåg beträffande det primära utfallet (CVS 2,1%, AMC 2,3%). Beträffande spontana graviditetsförluster före 20 veckor och procedurrelaterade avbrytanden antydde en ökad risk för detta vid tidig AMC (RR=1,7, p=0,07). En fyrfaldig ökning av klumpfot sågs efter tidig AMC under vecka 13. Beträffande vecka 14 förelåg för få fall. I övrigt sågs inga signifikanta skillnader mellan grupperna	Högt Väl planerad studie. Rekryteringen i USA och Kanada fungerade ej, varför planerat antal inkluderade patienter ej uppnåddes. Relevant för svenska förhållanden
CVS Aspiration via kateter eller kanyl	God och lika	Primärt mått var att mäta stegringen av AFP i maternellt blod. Blodprov togs före och 1 timme efter proceduren. Sekundära mått var mätning av fetomaternell blödning, laboratorieresultat, graviditetsutfall, patient- och operatörtillfredsställelse samt ekonomi	Ingen skillnad förelåg avseende AFP-stegring mellan grupperna. I båda grupperna ökade AFP påtagligt. Ingen skillnad förelåg beträffande placentärt trauma (ökning av HBF-celler). Biopsitång tolererades bättre av kvinnorna och var lättare att lära för operatörerna. Att använda biopsitång var billigare. Ingen skillnad förelåg beträffande graviditetsutfall	Högt Om transcervikal CVS ska utföras är biopsitång att föredra framför aspiration med metallkanyl. Relevant för svenska förhållanden

3.3.2.3 Invasiv fosterdiagnostik. Systematiska översikter.

Författare År Referens Land	Informa- tionskällor	Inklusions- kriterier	Antal studier/studietyp Syfte med studien	Population
Alfirevic 2003 [4] Storbritannien	Medline 2003 Cochrane Library	Alla randomiserade studier som jämförde AMC och CVS Eklusionskriterier: "Kvasirandomiserade" studier	14 RCT Att jämföra risker och diagnostisk säkerhet mellan sen (≥ 15 veckor) AMC, tidig (< 15 veckor) AMC, transcervikal och transabdominell CVS samt med icke provtagning	Både högrisk och lågrisk. Första och andra trimestern

Test	Resultat-mått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
AMC CVS Referens- standard: Kromosom- analys Kliniskt utfall	Kromosom- abnormitet Missfall Klumpfot Annat	<p>Sen AMC ökar risken för graviditetsförlust jfrt med icke provtagning med ca 1%. Sen AMC ökar risken för fostervattenläckage jfrt med icke provtagning med ca 1,3%</p> <p>Tidig AMC ökar graviditetsförlusterna jfrt med sen AMC med ca 1,3%. Tidig AMC ökar risken för kongenitala anomalier jfrt med sen AMC med ca 2%. Särskilt ökar risken för klumpfot. Tidig AMC kräver oftare fler instick jfrt med sen AMC. Skillnaden är ca 3%. Tidig AMC ger fler lab-misslyckande jfrt med sen graviditet. Skillnaden är ca 1,6%. Tidig AMC ger möjligen oftare falskt negativa cytogenetiska resultat</p> <p>Transcervikal CVS leder oftare till graviditetsförlust än sen AMC. Skillnaden är ca 3%</p> <p>Transabdominell CVS skiljer sig ej säkert från sen AMC beträffande graviditetsförluster</p> <p>CVS (transcervikal eller transabdominell) ger högre graviditetsförlust än sen AMC. Skillnaden är ca 2,8%. Transcervikal CVS leder oftare till behov av upprepad testning jfrt med sen AMC. Skillnaden ca 6%. Laboratoriemisslyckanden är vanligare vid transcervikal CVS jfrt med sen AMC. Skillnaden är ca 1,6%. Vid CVS förekommer flera cytogenetiska avvikelser begränsade till placenta liksom fler falskt positiva och falskt negativa resultat. Dessa resultat är dock svårvärderade eftersom majoriteten av de graviditeter som förlorats ej följts upp beträffande karyotyp. Vaginala blödningsar förekommer oftare efter transcervikal CVS. Kongenitala anomalier, speciellt extremitetsdefekter, har rapporterats vara ökade efter tidig CVS. ** (Kolumnen fortsätter sist i tabellen)</p>	<p>Högt</p> <p>En väl genomarbetad översikt och en tung publikation för att bedöma risker och säkerhet vid invasiv fosterdiagnostik. Relevant för svenska förhållanden</p>

Tabellen fortsätter på nästa sida.

3.3.2.3 fortsättning

Författare År Referens Land	Informationskällor	Inklusionskriterier	Antal studier/studietyp Syfte med studien	Population
Alfirevic 2003 [4] Storbritannien	Medline 2002 Cochrane Library Relevant tidskrifter enligt ZETOC	Rando- miserade studier som jämfört olika instrument för trans- abdominell eller trans- cervikal CVS	Att utvärdera vilken betydelse olika instrument har vid transabdominell eller transcervikal CVS avseende svårigheter vid provtagning, kvantitativt och kvalitativt erhållen vävnad, maternella bief- fekter, graviditetsutfall och kostnadsaspekter	Mixad. Graviditets- veckor: 9–13 för studier gällande pågående graviditeter, 7–12 för gra- viditeter där avbrytande planerats. Antal foster: 472 transcer- vikala CVS

* Detta har senare ifrågasatts och ej kunnat återfinnas om CVS utförts efter 9 fulla graviditetsveckor.

AMC = Fostervattenprov (amniocentes); CVS = Moderkaksprov (chorionic villus sampling);
RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

** Transcervikal CVS ger högre graviditetsförlust än transabdominell CVS. Skillnaden är cirka 2,5%. Denna skillnad beror huvudsakligen på en studie (Denmark 1992 Trial).

Transcervikal CVS misslyckas oftare än transabdominell. Skillnaden är ca 0,9%.

Transcervikal CVS leder oftare till multipla instick. Skillnaden är ca 7%. Transcervikal CVS leder oftare till vaginal blödning jämfört med transabdominell CVS. Skillnaden är ca 8,4%.

Tidig AMC leder oftare till graviditetsförlust jämfört med transabdominell CVS. Skillnaden är cirka 2,1%.

Tidig AMC leder oftare till klumpfot hos barnet jämfört med transabdominell CVS. Skillnaden är cirka 1,6%

Test	Resultat- mått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Transcervi- kal CVS	Missfall Graviditets- utfall Kvalitet och kvantitet av erhållen vävnad. Tekniska svårigheter vid provtag- ning. Maternella bieffekter. Kostnads- analys	Inga studier identifierades avseende transabdominell CVS. Kanyl/kateter gav oftare (RR=4,21) sämre utbyte och medförde oftare upprepade insertioner (RR=2,98). Dessutom var kanyl/kateter mer smärtsam för kvin- norna (RR=1,93). En studie rapporte- rade ökad kostnad vid portexkateter. En sådan kateter var också sämre än kanyler avseende utbyte av vävnad	Lågt Författarna finner att biopsitång tycks vara att föredra men metodologiska svag- heter och relativt få antal deltagare i studierna gör slut- satserna osäkra

Referenser

1. Medical Research Council European trial of chorion villus sampling. MRC working party on the evaluation of chorion villus sampling. *Lancet* 1991;337:1491-9.
2. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet* 1998;351:242-7.
3. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art.No.: CD003252. DOI: 10.1002/14651858.CD003252.
4. Alfirevic Z, von Dadelszen P. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD000114. DOI: 10.1002/14651858.CD000114.
5. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Infant morbidity following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG* 2005;112:394-402.
6. Golden CM, Ryan LM, Holmes LB. Chorionic villus sampling: a distinctive teratogenic effect on fingers? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:557-62.
7. Nassar AH, Martin D, Gonzalez-Quintero VH, Gomez-Marin O, Salman F, Gutierrez A, et al. Genetic amniocentesis complications: is the incidence overrated? *Gynecol Obstet Invest* 2004;58:100-4.
8. Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, et al. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004;103:1164-73.
9. Silver RK, Wilson RD, Philip J, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, et al. Late first-trimester placental disruption and subsequent gestational hypertension/preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105:587-92.
10. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary JM, Fowler SE, et al. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992; 340:1237-44.
11. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-93.
12. von Dadelszen P, Sermer M, Hillier J, Allen LC, Fernandes BJ, Johnson JA, et al. A randomised controlled trial of biopsy forceps and cannula aspiration for transcervical chorionic villus sampling. *BJOG* 2005;112:559-66.

3.4 Hälsoekonomiska aspekter

Slutsatser

- Kombinerat test med nackuppklärningsmätning med ultraljud och biokemisk serumanalys i första trimestern är mer kostnadseffektivt än biokemisk serumanalys (serumscreening med tre markörer) i andra trimestern.
- Integrerat test (mätning av nackuppklärningsmätning + serumscreening i första trimestern + kvadrupeltest i andra trimestern) är enligt teoretiska modellberäkningar en kostnadseffektiv screeningsstrategi för att upptäcka kromosomavvikelser.
- Rutinultraljundsundersökning i andra trimestern är en kostnadseffektiv metod för att upptäcka strukturella fostermissbildningar.

Bakgrund

I detta kapitel redovisas kunskapsläget beträffande de studerade fosterdiagnostiska metodernas kostnadseffektivitet, dvs relationen mellan kostnad och diagnostisk träffsäkerhet, när det gäller att upptäcka kromosomavvikelser respektive strukturella missbildningar hos undersökta foster.

Tillgången på hälsoekonomiska analyser rörande tidig fosterdiagnostik är relativt god. Det är emellertid i vissa fall svårt att bedöma analysernas relevans för svenska förhållanden. Till exempel kan de kostnader (relativpriser) som använts i en utländsk studie avvika från motsvarande i Sverige. Dessutom kan den sjukvårdsorganisation där studien genomförts skilja sig mer eller mindre från den svenska. Ett annat exempel är att det i flera studier beräknas ”net benefit”, definierat som kostnadsbesparing av att förhindra att ett barn föds med någon form av kromosomavvikelse eller strukturell missbildning. Den typen av resultat används inte här

och sådana studier har inkluderats endast om de ger relevant information om respektive metods kostnadseffektivitet.

Resultat

I det följande sammanfattas de 22 inkluderade studier som bedömts vara relevanta och av acceptabel eller hög kvalitet. Sexton av dessa handlar om tidig upptäckt av kromosomavvikelser, företrädesvis Downs syndrom. Den mest studerade diagnostiska metoden är ultraljud, men även biokemisk serumscreening och invasiv diagnostik har analyserats. Ofta jämförs alternativa screeningstrategier bestående av olika kombinationer av diagnostiska metoder med varierande tidsmässig förläggning under graviditeten.

Metoder för att upptäcka kromosomavvikelser

En jämförande modellstudie av fem olika screeningstrategier (trippeltest, kvadrupeltest, serumscreening i första trimestern, integrerat test och sekventiellt test)¹ visade att sekventiellt test var den billigaste strategin [1]. Den medförde den högsta andelen upptäckta fall av Downs syndrom, men ledde också till det högsta antalet missfall. Strategin med integrerat test resulterade i lägst antal missfall. Slutsatsen blev att även om sekventiellt test var den mest kostnadseffektiva strategin med avseende på att upptäcka Downs syndrom så måste missfallsfrekvensen också beaktas. För att finna den optimala strategin måste patientens värdering av upptäckt kromosomförändring kontra missfallsrisk vägas in.

Caughey och medarbetare jämförde fyra olika screeningsmodeller för att upptäcka Downs syndrom – serumscreening i andra trimestern (trippeltest), nackuppklärningsmätning i första trimestern, serumscreening i första trimestern och kombinerad nackuppklärningsmätning och serumscreening i första trimestern [2]. Studien visade att nackuppklärningsmätning ensam eller i kombination med serumscreening i första trimestern är mer kostnadseffektiv än trippeltest i andra trimestern.

¹ För närmare information om olika testmetoder, se Kapitel 3.1.

Christiansen och medarbetare utvärderade med hjälp av en modellanalys en ny screeningmodell, riskberoende tvåstegstest ("contingent testing") [3]. Detta innebär att ett serologiskt test (dubbeltest) görs tidigt i första trimestern och följs av mätning av nackuppläring endast för de kvinnor som uppvisar medelhög ("intermediate") risk. Analysen visade att riskberoende tvåstegstest kan leda till kraftigt reducerade kostnader med marginellt minskad effekt i termer av antal upptäckta fall.

Cusick och medarbetare redovisade en jämförande modellanalys av fem screeningsprogram, med olika kombinationer av moderns ålder, trippeltest, ultraljud och fostervattenprov för att upptäcka Downs syndrom [4]. Den mest kostnadseffektiva strategin var följande: trippeltest för alla, följt av ultraljudsundersökning för dem med positivt test och fostervattenprov i de fall ultraljudet motiverar det.

I en kostnadsanalys jämfördes kombinerad screening (nackuppläring-mätning och serumscreening) för Downs syndrom i första trimestern med trippeltest i andra trimestern [5]. Sensitivitet och andel testpositiva var 91 procent respektive 5 procent vid screening i första trimestern jämfört med 70 procent och 7,5 procent vid screening i andra trimestern. Eftersom kostnaderna var totalt cirka 29 procent lägre vid screening i första trimestern blev slutsatsen att alternativet kombinerad screening i första trimestern var mer kostnadseffektivt än trippeltest i andra trimestern.

DeVore och medarbetare jämförde två alternativa program med kontrollprogrammet (fostervattenprov vid bedömd hög risk efter serumscreening) för att studera om ultraljudsundersökning av foster som efter trippeltest ansågs ha måttlig risk för Downs syndrom (program I), eller måttlig-hög risk (program II), är kostnadseffektiv och reducerar antalet fostervattenprov som krävs för att upptäcka ett fall av Downs syndrom [6]. Slutsatsen blev att båda programmen medför ökad upptäcktsfrekvens (sensitivitet) och samtidigt minskat antal missfall efter fostervattenprov. Program II var under rimliga antaganden rörande sensitivitet och andel falskt positiva billigare och mera kostnadseffektivt än såväl kontrollprogrammet som program I.

I en senare modellanalys studeras huruvida det är möjligt att öka sensitiviteten för Downs syndrom genom att erbjuda genetisk rådgivning och/eller ultraljud för dem som avböjt fostervattenprov på indikationen moderns ålder över 35 år [7]. Resultatet blev att om andelen testpositiva ligger i intervallet 5–25 procent så medför ultraljudsundersökning totalt sett en kostnadsbesparing på mellan 14 och 19 procent jämfört med om alla genomgår fostervattenprov. Andelen upptäckta fall av Downs syndrom skulle dessutom öka med 77–97 procent, vilket visar att det är ett kostnadseffektivt alternativ.

Gilbert och medarbetare studerade med hjälp av modellanalys nio screeningsstrategier för att upptäcka Downs syndrom i första och andra trimestern med avseende på effektivitet, säkerhet och kostnadseffektivitet [8]. De screeningsalternativ som visade sig mest fördelaktiga var nackuppklärningsmätning, kvadrupeltest, kombinerat test i första trimestern och integrerat test (nackuppklärningsmätning och PAPP-A i första trimestern samt kvadrupeltest i andra trimestern). De mest kostnadseffektiva alternativen var nackuppklärningsmätning och integrerat test. Merkostnaden per upptäckt fall av Downs syndrom var £ 22 000 (engelska pund) för nackuppklärningsmätning jämfört med ingen screening, och £ 51 000 (engelska pund) för integrerat test jämfört med nackuppklärningsmätning.

I en modellstudie från Australien jämfördes fyra olika screeningsstrategier: serumscreening i andra trimestern, följt av moderkaksprov vid positivt test; nackuppklärningsmätning i första trimestern följt av moderkaksprov vid positivt test; nackuppklärningsmätning och serumscreening i första trimestern följt av moderkaksprov vid positivt test; nackuppklärningsmätning och serumscreening i första trimestern för högriskfall, samt serumscreening i andra trimestern för övriga [9]. Analysen visade att merkostnaden för kombinationen nackuppklärningsmätning och serumscreening (för äldre gravida) i första trimestern jämfört med serumscreening i andra trimestern uppgick till A\$ 105 484 per extra upptäckt fall av Downs syndrom. Merkostnaden för serumscreening i andra trimestern jämfört med ingen screening var A\$ 61 700 per extra upptäckt fall av Downs syndrom.

Harris och medarbetare analyserade i en modellstudie huruvida den traditionella åldergränsen för erbjudande om invasiv prenatal diagnostik är ekonomiskt motiverad [10]. Det gjordes i form av en kostnads–nyttanalytisk analys, där nyttovärderingarna grundades på en undersökning av preferenserna bland 534 kvinnor i åldern 16–47 år. Övriga data om risker, testmetodernas prestande och kostnader hämtades från publicerade RCT:s och andra studier. Resultatet blev att fostervattenprov jämfört med ingen diagnostik kostar mindre än \$ 15 000 per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) och att resultatet inte beror på moderns ålder, utan på hennes preferenser när det gäller att få säkert besked om fostrets ”kromosomstatus” och i någon mån risken för missfall. Slutsatsen blev att invasiv prenatal diagnostik kan vara kostnadseffektiv för vilken åldergrupp som helst.

Hartnett och medarbetare jämförde i en modellstudie tre screeningsstrategier för att upptäcka Downs syndrom bland gravida över 35 år [11]. De tre alternativen var: enbart moderns ålder; tillägg av trippeltest; tillägg av trippeltest och ultraljudsundersökning. Analysen visar att det tredje alternativet, dvs kombinationen av moderns ålder, trippeltest och ultraljudsundersökning var mest effektivt och kostnadseffektivt. Med detta alternativ minimeras antalet kvinnor som genomgår invasiv diagnostik och därmed antalet missfall till följd av sådan diagnostik. Kostnaden per upptäckt fall av Downs syndrom blev den lägsta liksom totalkostnaden för screeningverksamheten. Dessutom blev kvoten mellan antalet upptäckta fall av Downs syndrom och antalet missfall större än för de andra alternativen.

Heckerling och Verp analyserade med hjälp av en beslutsmodell huruvida analys av fostervattenprov är mer kostnadseffektiv än analys av moderkaksprov [12]. Jämförelse gjordes också med nollalternativet (inget test). Man beräknade dels merkostnaden per upptäckt fall av kromosomavvikelse, dels per ”kvalitetsjusterat testresultat” (där man försökt väga in den gravida kvinnans värdering av olika testresultat). Baserat på kostnad per upptäckt fall visade sig fostervattenprov vara mer kostnadseffektivt än moderkaksprov i åldrarna 30–43 år. För äldre mödrar var dock moderkaksprov mer kostnadseffektivt. Det visade sig också att om man beaktade att moderkaksprov, som ger tidigare information än fostervattenprov,

kan innebära minskad oro för den blivande modern så kan moderkaksprov vara mer kostnadseffektivt än fostervattenprov i alla åldergrupper.

En jämförande modellanalys av nio screeningsstrategier för Downs syndrom utmynnade i att så kallad integrerad serumscreening (serumscreening i första trimestern + kvadrupeltest) var det mest kostnadseffektiva alternativet, i termer av kostnad per upptäckt fall [15]. Det var dessutom det alternativ som (bortsett från nollalternativet) förorsakade lägst antal missfall och den högsta kvoten upptäckta fall av Downs syndrom/missfall. I en särskild modellberäkning kompletterades andra trimester screeningsstrategierna med en ultraljudsundersökning, vilket resulterade i att strategin kombinerad screening i första trimestern blev den mest kostnadseffektiva.

Ritchie och medarbetare jämförde sex olika screeningstrategier för att bestämma den mest effektiva och kostnadseffektiva policyn för att upptäcka kromosomavvikelser. Med hjälp av en modellanalys kom man fram till att av de studerade alternativen kostar screening i första trimestern mer än screening i andra trimestern men leder till färre iatrogena missfall. Strategier som inkluderar en ultraljudsundersökning i andra trimestern kan leda till fler upptäckta fall av avvikelser och kan ge lägre kostnad per upptäckt fall.

Torgerson visade att kostnadseffektiviteten av biokemisk screening för Downs syndrom, uttryckt som kostnaden per upptäckt fall, varierar kraftigt med den gravida kvinnans ålder [17]. Detta beror bl a på att incidensen av Downs syndrom varierar med kvinnans ålder. Författarens slutsats blev att framtida ekonomiska utvärderingar av screening för Downs syndrom bör redovisa åldersspecifika kostnadseffektkvoter.

Vintzileos och medarbetare redovisade en ekonomisk utvärdering av ultraljudsundersökning i andra trimestern för att upptäcka Downs syndrom, jämfört med fostervattenprov för gravida med ökad risk [19]. Mera specifikt var syftet att beräkna nödvändig diagnostisk träffsäkerhet (accuracy) för att ultraljud ska ge bättre resultat än fostervattenprov. Resultatet av modellanalysen blev att ultraljud är ekonomiskt fördelaktigt om ultraljudsundersökningen har en sensitivitet på över 74 procent.

Wald och medarbetare redovisade i en översiktsartikel [21] om den så kallade SURUSS-studien [22] vissa kostnadsberäkningar, vilka visade att för sensitivitetsnivåer över 85 procent var integrerat test den billigaste metoden räknat per screenat foster. Beträffande genomsnittlig kostnad per upptäckt fall av Downs syndrom gällde samma förhållande.

Metoder för att upptäcka strukturella förändringar

Kostnadseffektiviteten av standardiserad engångs-ultraljudsscreening i andra trimestern med avseende på perinatal mortalitet analyserades i en randomiserad kontrollerad studie av Leivo och medarbetare [13]. Den perinatale mortaliteten blev 4,6 promille i försöksgruppen och 9,0 promille i kontrollgruppen (ingen screening), främst beroende på tidig upptäckt av allvarliga missbildningar och därpå följande aborter. Merkostnaden, inklusive alla andra vårdkostnader fram till förlossningen, för screeningundersökningen visade sig bli negativ, en besparing på i genomsnitt FIM 700. Slutsatsen blev alltså att ultraljudsundersökning enligt denna modell är kostnadseffektiv.

Nadel och medarbetare jämförde sex olika protoll/strategier för fortsatt diagnostik efter påvisat förhöjt värde vid serumscreening (trippeltest). Man visade att ultraljudsundersökning upptäckte 90 av 110 strukturella missbildningar, utan att förorsaka några missfall, till en kostnad av \$ 5 700 per upptäckt fall [14]. En strategi med fostervattenprov och karyotypering skulle hitta ytterligare 15 avvikande fall, och orsaka nio missfall, till en merkostnad av \$ 46 100 per upptäckt fall. Författarna konstaterar att det är svårt att rättfärdiga rutinmässig rekommendation om fostervattenprov istället för ultraljud för den aktuella gruppen av gravida.

I en modellanalys jämfördes den nuvarande situationen i Italien, utan någon organiserad screening för att upptäcka strukturella missbildningar, med en screeningsmodell som innefattade ultraljudsundersökning i vecka 19–21 [18]. Analysen visade att den övervägda modellen skulle innebära att fler missbildningar upptäcks på fosterstadiet och därmed att antalet levande födda missbildade barn skulle minska. Även på kostnadssidan skulle fördelar uppnås. Antalet ultraljudsundersökningar beräknades minska och därmed totalkostnaderna för ultraljuds-

undersökningar. Även kostnaden per undersökt kvinna och per upptäckt fall av missbildning skulle enligt beräkningarna minska avsevärt.

I en liknande studie av Vintzileos och medarbetare var syftet att undersöka villkoren för att ultraljud ska vara ekonomiskt fördelaktigt jämfört med fostervattenprov när det gäller att diagnostisera ryggmärgsbråck (spina bifida) hos kvinnor som uppvisat förhöjda nivåer vid serumtest [20]. Under olika antaganden om prevalens av ryggmärgsbråck (1:50, 1:100 och 1:200) i den aktuella gruppen av gravida, fann man att ultraljud skulle vara ekonomiskt motiverat om sensitivitet för att upptäcka ryggmärgsbråck var >88 procent, >76 procent respektive >51 procent. Man konstaterade vidare att alla de studier som publicerats sedan mitten av 1980-talet och använt ultraljud för att upptäcka ryggmärgsbråck, klarade dessa krav.

Whitlow och medarbetare redovisade en prospektiv fallserie, där alla gravida initialt genomgick ultraljudsundersökning i första trimestern för att upptäcka strukturella missbildningar eller kromosomavvikelser [23]. Nackupplärningsmätning och karyotypering genomfördes vid behov. För strukturella missbildningar visade sig sensitiviteten vara 59 procent och specificiteten 99,9 procent. I kombination med ultraljudsundersökning i andra trimestern var sensitiviteten 81 procent. 78 procent av kromosomavvikelserna upptäcktes i vecka 11–14. Kostnaden per fall som upptäcktes i tidig graviditet beräknades till £ 6 258 för strukturell missbildning och £ 7 470 för kromosomavvikelse.

Övriga metoder

Inga hälsoekonomiska utvärderingsstudier rörande magnetisk resonanstomografi (MR) eller tredimensionellt ultraljud (3D-ultraljud) för fosterdiagnostik har påträffats.

Diskussion

Beträffande de utvärderade metoderna för att upptäcka kromosomavvikelser kan konstateras att tillgängliga hälsoekonomiska studier tyder på att screeningsstrategier som kombinerar ultraljudsundersökning och biokemisk analys är mest kostnadseffektiva, särskilt om de genomförs i första trimestern. Från hälsoekonomisk synpunkt framstår också riskberoende tvåstegstest ("contingent testing") som intressant, eftersom den tycks ge möjlighet till kraftigt reducerade kostnader med marginellt minskad diagnostisk träffsäkerhet. Det vetenskapliga underlaget är emellertid otillräckligt för slutsatser om denna metods kostnadseffektivitet.

När det gäller tidig upptäckt av strukturella missbildningar så talar det vetenskapliga underlaget för att organiserad eller rutinmässig ultraljudsundersökning i andra trimestern är den mest kostnadseffektiva metoden.

Flertalet relevanta studier av acceptabel kvalitet inom området är som framgått så kallade modellanalyser. Dessa bygger oftast på data från flera kliniska studier respektive tillgängliga kostnadsredovisningssystem och har karaktären av prognostiska räkneexempel. Sådana analyser kan av naturliga skäl inte tilldelas ett bevisvärde på samma sätt som gäller för kliniska studier. Därför har heller inte slutsatserna graderats med avseende på evidensstyrka.

Detta innebär emellertid inte att modellanalyser saknar betydelse som beslutsunderlag. Tvärtom kan en sådan analys som bygger på relevanta och tillförlitliga data och som bedöms vara av hög eller acceptabel kvalitet ge ett mycket viktigt underlag för bedömningar av olika metoders kostnadseffektivitet.

Kunskapsluckor

Hälsoekonomiska utvärderingar av olika screeningstrategier baserade på svenska förhållanden är ett angeläget framtida forskningsområde. Inom ramen för sådana studier kan även föräldrarnas värdering av de olika metoderna belysas.

Tabell 3.4.1 Hälsoekonomiska studier rörande tidig fosterdiagnostik.

Författare År Referens Land	Syfte/ frågeställning	Studietyp	Patient- population	Intervention
Biggio 2004 [1] Stor- britannien	Kostn-eff och procedurrelate- rade missfall vid 5 screening-strat- egier för DS	CEA/ Modell	Kohort av 1 milj kv <35 år	Fem screeningstrategier jämförs: 1) TS 2) Kvadrupeltest 3) Första trimestern serumscreening 4) Integrerat test 5) Sekventiellt test
Caughey 2002 [2] USA	Kostn-eff av första och andra trimester scre- eningsmetoder för DS	CEA/CUA/ CBA Modell	Hypotetisk kohort	1) Nuvarande andra trimestern TS 2) Första trimestern NT 3) Första trimestern serumscreening 4) Kombinerat test i första trimestern med NT och serum- screening
Christiansen 2002 [3] Danmark	Kostn-eff av riskberoende tvåstegstest (contingent testing) för DS	CEA/ Modell	Hypotetisk kohort	1) Riskberäkning två- stegstest 2) Dubbeltest 3) NT 4) Dubbeltest + NT (K)
Cusick 1999 [4] USA	Kostn-eff av 5 alternativa scre- eningprogram för DS	CEA/Hypo- tetisk analys	Alla gravida i Illinois 1998	1) <35 ingen screening; >35 AMC 2) <35 TS (+ AMC); >35 AM 3) Alla TS (+ AMC) 4) <35 TS (+ UL) (+ AMC); >35 TS (+ AM) 5) Alla TS (+ UL) (+ AMC)

Effektmått	Kostnader	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Antal upptäckta fall av DS	Direkta	Sekventiellt test mest kostn-eff med avseende på att upptäcka DS. Integrerat test nästan lika bra och medför färre missfall	Acceptabel kvalitet
Sensitivitet Missfall efter AMC/ CVS M fl	Direkta	Enbart NT eller NT + SS är effektivare än nuvarande screening; och kostn-eff	Acceptabel kvalitet
Sensitivitet Andel falskt positiva test	Direkta	Kostnad/upptäckt fall av DS (£ 1 000) 53 62 78 91	Acceptabel kvalitet
Sensitivitet Missfall	Direkta	Kostnad/upptäckt DS \$181 000 \$203 000 \$162 000 \$151 000 \$194 000 (\$131 000)	Acceptabel kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.4.1 fortsättning

Författare År Land Referens	Syfte/ frågeställning	Studietyp	Patient- population	Intervention
Cusick 2003 [5] USA	Kostn-eff av kombinerat test i första trimestern för DS jämfört med trippeltest i andra trimestern	Kostnads-analys	Hypotetisk population av 10 000 gravida som genomgått trippeltest	Kombinerat test i första trimestern vs Trippeltest i andra trimestern
De Vore 2001 [6] USA	Effektivitet och kostn-eff av ultraljudsundersökning vid låg eller måttlig risk för DS efter trippeltest	CEA/ Modell	Teoretisk kohort av 500 000 kv <35 år	Trippeltest + I1: (högrisk) AMC; (mod risk) UL + ev AMC I2: (hög/mod risk) UL + ev AMC K: (högrisk) AMC
DeVore 2002 [7] USA	Effekt och kostn-eff av UL för pat som avböjer invasiva test för DS	CEA/ Modell	40 143 kv >35 år	1) AMC 2) Genetisk rådgivning + AMC 3) Genetisk rådgivning + UL
Gilbert 2001 [8] Stor- britannien	Att jämföra effekter, säkerhet och kostn-eff av olika screeningstrategier för DS	CEA/ Modell	Kohort av 10 000 kv	Nio screeningprogram jämförs med noll-alternativ
Harris 2004 [9] Australien	Kostn-eff av NT jämfört med alternativa screeningstrategier för DS	CEA/ Modell	Gravida	1) Serums cr i 2-t 2) NT i 1-t + ev CVS 3) NT + serums cr i 1-t + ev CVS 4) NT+ serums cr för äldre i 1-t samt serums cr i 2-t för övriga + ev CVS

Effektmått	Kostnader	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Sensitivitet Andel falskt positiva test	Direkta	Komb test i första trimestern medför lägre kostnad; och bättre effekt	Acceptabel kvalitet
Sensitivitet Antal DS/Antal miss- fall efter AMC	Direkta	UL medför ökad sensitivitet och lägre kostnad/upp- täckt DS. Kvoten DS/missfall större än 1	Acceptabel kvalitet
Sensitivitet Missfall efter AMC Kostn/upptäckt fall av DS	Direkta	UL + AMC för pat >35 år som avböjt invasivt test för DS, är kostn-eff och leder till högre upptäckt av DS	Acceptabel kvalitet
Upptäckt (DR) Risk för missfall	Direkta	ICER (NT/noll) = £22 000 ICER (Int/NT) = £51 000	Hög kvalitet Koncis och bra!
	Direkta	ICER (alt 4) = A\$105 484/upp- täckt DS jämfört med alt 1. ICER (alt 1) = A\$61 700 jämfört med ingen scre- ening	Acceptabel kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.4.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Syfte/ frågeställning	Studietyp	Patient- population	Intervention
Harris 2004 [10] USA	Utvärdering av ålders-/risk-gränser för erbjudande om invasiv prenatal diagnostik	CUA/ Modell	534 gravida kvinnor, 16–47 år	CVS och AMC jämfört med icke-invasiva test
Hartnett 2003 [11] USA	Analys av potentiell kostnad och effektivitet för DS-screening bland kvinnor >35 år	CEA/ Modell	530 610 gravida kvinnor	1) Moderns ålder 2) + trippeltest 3) + trippeltest + UL
Heckerling 1994 [12] USA	Kostn-eff av AMC jämfört med CVS för kromosom-avvikelser på indikation moderns ålder	CEA/ Modell	Hypotetisk kohort av gravida 30–43 år	AMC CVS Inget test
Leivo 1996 [13] Finland	Kostn-eff av stand engångs ultraljudsscreening jämfört med ingen screening	CEA	9 310 gravida	I: UL-screening (4 691) K: Ej screening (4 619)
Nadel 1997 [14] USA	Kostn-eff av olika protokoll för diagnostisk utvärdering av grav vid förhöjt testvärde (trippeltest)	CEA/ Modell	Hypotetisk kohort av 100 000 kvinnor som genomgått trippeltest 16–18 v	Sex olika protokoll, med utgångspunkt från trippeltest: UL, AMC, acetylchol, karyotyping

Effektmått	Kostnader	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Upptäckt Risk för missfall	Direkta	ICER (AMC) = \$15 000/QALY jämfört med ingen screening. 35-års åldersgräns inte ekonomiskt moti- verad	Acceptabel kvalitet
Antal – AMC – Upptäckta DS – Missfall – etc	Direkta	Kostnad/upptäckt DS lägst med det alternativ som inkl UL	Acceptabel kvalitet
Spontan abort FNR, FPR Morbiditet Terapeutisk abort	Direkta	AMC mer kostn-eff än CVS (30–43 år); omvänt (44–45 år) och med hänsyn till oro	Hög kvalitet
Perinatal dödlighet Missbildningar	Direkta + indirekta	UL-screening i 2-t kostn-effektiv ICER negativ	Hög kvalitet
Identifierade miss- bildningar Inducerade missfall	Direkta	Kostnad (UL)/fynd = \$5 700 ICER (AMC- strategi) = \$46 100 (+ 9 missfall)	Acceptabel kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.4.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Syfte/ frågeställning	Studietyt	Patient- population	Intervention
Odibo 2005 [15] USA	Kostn-eff av alternativa screening- strategier för DS	CEA/ Modell	Gravida i första och andra trimes- tern	Nio olika screening- strategier för DS: 1) Ingen screening 2) NT 3) NTSS 4) FSS 5) Kvadrupeltest 6) ICS 7) ISS 8) Sekventiellt test 9) Moderns ålder
Ritchie 2005 [16] Stor- britannien	Att bestämma den mest eff och kostn-eff screeningpolicyn för att upptäcka kromosomav- vikelser	CEA/ Modell Diskret event simu- lering	Gravida under de 24 första veck- orna	Sex olika screening- strategier
Torgerson 1996 [17] Stor- britannien	Kostn-eff av bio- kemisk screening för DS	CEA	Gravida kvin- nor 15–50 år	Serumscreening
Vanara 2004 [18] Italien	Kostn-eff av screening för strukturella fostermissbild- ningar med org screeningmodell inklusive UL i 19–21 v	CEA/ Modell	520 000 (alla) gravida kvinnor/år	Org UL-screening 19–21 v jämfört med nuvarande situation
Vintzileos 1998 USA [19]	Ekonomisk utvärdering av UL i andra tri- mestern för DS	CEA/CBA/ Modell	Högrisk	UL i andra trimestern

Effektmått	Kostnader	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
<ul style="list-style-type: none"> – Kostnad/upptäckt fall av DS – Missfall 	Direkta	Integrerat test mest kostn-eff	Hög kvalitet Bra, tydlig! Jämför med andra studiers resultat
Upptäckta respektive missade avvikelser Missfall	Direkta	1-t scr kostar mer än 2-t scr, men ger färre missfall. Strategier som inkl 2-t UL ger fler upptäckta fall och lägre kostnad/upptäckt fall	Acceptabel kvalitet
Sensitivitet	Direkta	Kostnad per upptäckt fall varierar med kvinnans ålder £789–£82 390	Acceptabel kvalitet Beaktar inte negativa effekter, såsom missfall
Upptäckta missbildningar, samt missbildade födda barn	Direkta I privat vård även patientavgifter	Ökat antal upptäckta missbildade foster och minskat antal missbildade barn. Lägre totalkostnad och ökad kostn-eff	Acceptabel kvalitet
Prevalens av DS Sensitivitet Specifitet	Direkta + indirekta	Kostn/diagn DS m UL = \$51 000 AMC = \$120 000	Acceptabel kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.4.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Syfte/ frågeställning	Studietyp	Patient- population	Intervention
Vintzileos 1999 [20] USA	<ul style="list-style-type: none"> – Riktad UL vs AMC för upptäckt av spina bifida. – UL träffsäkerhet enligt tidigare publ studier. – Ekonomiska konsekvr av riktad UL jämfört med AMC 	CEA/CBA Modell	Högrisk; 100 hypotetiska gravida	Riktad UL jämfört med AMC för att diagnostisera ryggmärgsbråck (spina bifida)
Wald 2004 Stor- britannien och Österrike [21]	Utvärdering av alt screeningtest för DS	CCA baserad på SURUSS-studien	47 053 gravida vid 25 enheter	<ol style="list-style-type: none"> 1) Trippeltest 2) Kvadrupeltest 3) Kombinerat test 4) Integrerat test 5) Integrerat serumtest

Effektmått	Kostnader	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Sensitivitet Andel falskt positiva test	Direkta + indirekta	Kostnad/diagn fall UL = \$44 000 AMC = \$120 000	Acceptabel kvalitet Endast CEA-delen relevant
Sensitivitet Andel falskt positiva test	Direkta	Integrerat test mest kostn-eff	Acceptabel kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.4.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Syfte/ frågeställning	Studietyper	Patient- population	Intervention
Whitlow 1999 Storbritannien [23]	Kostn-eff av tidig UL för att upptäcka abnormiteter i en oselekerad population	CEA/Pro- spektiv fallserie	6 634 oselek- terade kvin- nor i tidig graviditet	UL (abdominellt) + ev transvaginalt, v 11–14 + ev NT och karyo- typering

1-t = Första trimestern; 2-t = Andra trimestern; AMC = Fostervattenprov;
CBA = Kostnads-intäktsanalys; CCA = Kostnads-konsekvensanalys;
CEA = Kostnads-effektanalys; CUA = Kostnads-nyttoanalys; CVS = Moderkaksprov;
DR = Detection rate; DS = Downs syndrom; FNR = Andel falskt negativa test;
FPR = Andel falskt positiva test; FSS = SS i första trimestern;
ICER = Inkrementell kostnadseffektkvot; ICS = Integrerad screening
(NTSS + kvadrupeltest); ISS = Integrerad serumscreening (FSS + kvadrupeltest);
NT = Nackupplärningsmätning; NTSS = NT+SS; QALY = Kvalitetsjusterat levnadsår;
SS = Serumscreening; TS = Trippeltest; UL = Ultraljudsundersökning

Effektmått	Kostnader	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Sensitivitet Specificitet	Direkta Kostnad/UL (första trimestern) beräknad till £33	Sensitivitet för upptäckt av struk- turella missbild- ningar 59%; Specificitet 99,9% Sensitivitet i kom- bination med 2-t scan 81% Kostnad/upptäckt fall: – Strukturella missbildningar = £6 258 – Kromosomav- vikelser = £7 470 – DS = £15 437	Acceptabel kvalitet

Referenser

1. Biggio JR, Jr, Morris TC, Owen J, Stringer JS. An outcomes analysis of five prenatal screening strategies for trisomy 21 in women younger than 35 years. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:721-9.
2. Caughey AB, Kuppermann M, Norton ME, Washington AE. Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for down syndrome screening: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1239-45.
3. Christiansen M, Olesen Larsen S. An increase in cost-effectiveness of first trimester maternal screening programmes for fetal chromosome anomalies is obtained by contingent testing. *Prenat Diagn* 2002;22:482-6.
4. Cusick W, Vintzileos AM. Fetal Down syndrome screening: a cost effectiveness analysis of alternative screening programs. *J Matern Fetal Med* 1999;8:243-8.
5. Cusick W, Buchanan P, Hallahan TW, Krantz DA, Larsen JW, Jr, Macri JN. Combined first-trimester versus second-trimester serum screening for Down syndrome: a cost analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:745-51.
6. DeVore GR, Romero R. Combined use of genetic sonography and maternal serum triple-marker screening: an effective method for increasing the detection of trisomy 21 in women younger than 35 years. *J Ultrasound Med* 2001;20:645-54.
7. DeVore GR, Romero R. Genetic sonography: a cost-effective method for evaluating women 35 years and older who decline genetic amniocentesis. *J Ultrasound Med* 2002;21:5-13.
8. Gilbert RE, Augood C, Gupta R, Ades AE, Logan S, Sculpher M, et al. Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ* 2001;323:423-5.
9. Harris AH. The cost effectiveness of prenatal ultrasound screening for trisomy 21. *Int J Technol Assess Health Care* 2004;20:464-8.
10. Harris RA, Washington AE, Nease RF, Jr, Kuppermann M. Cost utility of prenatal diagnosis and the risk-based threshold. *Lancet* 2004;363:276-82.
11. Hartnett J, Borgida AF, Benn PA, Feldman DM, DeRoche ME, Egan JF. Cost analysis of Down syndrome screening in advanced maternal age. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:80-4.
12. Heckerling PS, Verp MS. A cost-effectiveness analysis of amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal genetic testing. *Med Care* 1994;32:863-80.
13. Leivo T, Tuominen R, Saari-Kemppainen A, Ylostalo P, Karjalainen O, Heinonen OP. Cost-effectiveness of one-stage ultrasound screening in pregnancy: a report from the Helsinki ultrasound trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:309-14.
14. Nadel AS, Norton ME, Wilkins-Haug L. Cost-effectiveness of strategies used in the evaluation of pregnancies

- complicated by elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Obstet Gynecol* 1997;89:660-5.
15. Odibo AO, Stamilio DM, Nelson DB, Sehdev HM, Macones GA. A cost-effectiveness analysis of prenatal screening strategies for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;106:562-8.
16. Ritchie K, Bradbury I, Slattery J, Wright D, Iqbal K, Penney G. Economic modelling of antenatal screening and ultrasound scanning programmes for identification of fetal abnormalities. *BJOG* 2005; 112:866-74.
17. Torgerson DJ. The impact of maternal age on the cost effectiveness of Down's syndrome screening. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:581-3.
18. Vanara F, Bergeretti F, Gaglioti P, Todros T. Economic evaluation of ultrasound screening options for structural fetal malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:633-9.
19. Vintzileos AM, Ananth CV, Fisher AJ, Smulian JC, Day-Salvatore D, Beazoglou T, et al. An economic evaluation of second-trimester genetic ultrasonography for prenatal detection of down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1214-9.
20. Vintzileos AM, Ananth CV, Fisher AJ, Smulian JC, Day-Salvatore D, Beazoglou T, et al. Cost-benefit analysis of targeted ultrasonography for prenatal detection of spina bifida in patients with an elevated concentration of second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1227-33.
21. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *BJOG* 2004;111:521-31.
22. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 2003;10: 56-104.
23. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:929-36.

3.5 Etiska, sociala och psykologiska aspekter

Slutsatser

Information, kunskap, beslutsfattande och attityder

- Många informationsmodeller avseende fosterdiagnostik har prövats. Kvinnor föredrar individuell information framför information i grupp. Audio- eller videoinformation förefaller ge något bättre kunskap och förståelse än brev och broschyrer. Informationen till kvinnan före undersökningen visar brister i de flesta studier. Kvinnornas kunskaper är bristfälliga och inte tillräckliga för ett informerat val. Kunskapsbristerna gäller inte procedurer utan främst målet med undersökningen samt vad resultatet kan leda till. Speciellt svårt är det att förstå att mätning av nackupplärning med ultraljud och bedömning av markörer utgör led i en riskbedömning och inte en definitiv diagnos (Evidensstyrka 1).
- En majoritet av kvinnorna önskade genomgå screening för Downs syndrom innan invasivt test utfördes och ansåg att det stärkte dem att fatta informerade beslut. De flesta önskar tidiga besked och föredrar screening i första trimestern (Evidensstyrka 1).
- Nackupplärningsundersökning accepteras utan att förståelse finns för vad undersökningen kan visa och de beslut som kan behöva tas (Evidensstyrka 1).
- De flesta kvinnor anser att de själva ansvarade för beslutet att genomgå fosterdiagnostiktest och många att partnern influerat. De önskar också få mer tid för information och beslutsfattande. Vissa skulle vilja diskutera med andra kvinnor som testats (Evidensstyrka 2).

- Studier huvudsakligen utförda i Storbritannien visar att det finns sociala och kulturella ojämlikheter beträffande kunskapen om och inbjudan till screening för Downs syndrom. Informerat val var vanligare hos vita och välsituerade. Vårdapparaten stödjer informerat val sämre hos minoriteter och socialt svaga (Evidensstyrka 1).
- Frågan om hur man informerar om olika metoder för kromosomanalys och betydelsen av möjligheten för blivande föräldrar att välja metod är ofullständigt utredd.
- Skillnaden i synsätt rörande syftet med de fosterdiagnostiska metoderna mellan kvinnor/par och den medicinska professionen – där det för kvinnan/paret är viktigt att få bekräftat att allt är normalt medan professionen söker efter avvikelser – kan försvåra en adekvat informationsprocess (Evidensstyrka 3).

Psykologiska aspekter

- Ökad kunskap ökar inte kvinnans oro. Information som behövs för att minska stress och oro bör vara förmedlad på samma sätt som inför andra medicinska ingrepp. Ökad oro inför undersökning, i väntan på besked och information om ökad risk eller skada, är en naturlig reaktion hos kvinnan/paret (Evidensstyrka 1).
- Oro för missfall dominerade vid invasiv fosterdiagnostik (Evidensstyrka 3).
- När två typer av ultraljudsscreening vid olika tidpunkter, ultraljudsundersökning inklusive nackuppklärningsmätning i graviditetsvecka 12–14 och rutinultraljud i graviditetsvecka 15–20 jämfördes, sågs ingen skillnad i oro mellan grupperna. Orosnivån var låg i båda grupperna (Evidensstyrka 3).
- Kvinnans anknytning till det väntade barnet synes inte påverkas av tidig fosterdiagnostik. Enbart under väntan på besked om resultat av invasiva tester kan vissa kvinnor under en tid förneka graviditeten, men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att säkra slutsatser ska kunna dras.

Bakgrund

Att inte skada, att göra gott, att respektera patientens autonomi och integritet och att vara rättvis är viktiga etiska principer inom all hälso- och sjukvård [5]. De kan även appliceras på frågor om tidig fosterdiagnostik. När det gäller att introducera nya medicinska metoder – eller utmönstra gamla – är det viktigt att känna till deras fördelar och nackdelar så att patienter och andra berörda inte skadas och att så stor nytta som möjligt kan uppnås. Metodernas tillförlitlighet måste alltså säkerställas. Även användandet av ny teknologi kan kräva särskild omtanke och kanske sin egen metodutveckling för att tillgodose patienternas rätt till integritet och självbestämmande. För att patienter ska acceptera användandet av metoderna ska de ha erhållit – och förstått – relevant information om hur metoderna går till och om deras förutsebara konsekvenser, fördelar och nackdelar. I vissa sammanhang, t ex fosterdiagnostik, anses det särskilt viktigt att företrädare för professionen inte påverkar patienterna med sina egna ställningstaganden. Istället bör patienterna stödjas att tydliggöra sina egna värderingar och jämföra dessa med de medicinska fakta som professionen har kunskap om. Genom att dessutom säkerställa att deltagandet är frivilligt visar man respekt för patienternas integritet och autonomi. Rättviseprincipen framhålls i Hälso- och sjukvårdslagens målparagraf genom att vården ska ges på lika villkor för hela befolkningen, vilket ställer krav på professionell och politisk enighet i landet.

SBU-rapportens syfte har inte varit att utvärdera tidig fosterdiagnostik som verksamhet utan att ta fram ett kunskapsunderlag avseende vad som är känt om de fosterdiagnostiska metoder som används, eller är på väg att användas, samt att identifiera och analysera de etiska frågeställningarna kring dessa metoder.

Projektgruppen har under arbetet haft möten för informationsutbyte med företrädare för Statens medicinetiska råd (SMER), som för närvarande genomför en övergripande etisk analys av fosterdiagnostik.

I SBU-rapporten om rutinemässigt ultraljud från 1998 konstaterades att de gravida kvinnorna upplevde informationen som bristfällig och att rutinultraljundsundersökningen av många uppfattades som obligatorisk

[2]. Detta strider mot autonomiprincipen och minskar möjligheten till ett informerat val. För att uppfylla både godhets- och rättvisepincipen framhölls att undersökningen borde hålla samma höga kvalitet över landet.

Vid konsensuskonferensen ”Tidig Fosterdiagnostik” som anordnades av Landstingsförbundet, Socialstyrelsen och Vetenskapsrådet år 2001 [3] ställdes frågan: Vilka etiska aspekter bör läggas på fosterdiagnostik? Avseende detta kan konsensusdokumentet sammanfattas enligt följande:

Det övergripande målet med fosterdiagnostik är att lindra lidande. I praktiken finns ofta en koppling mellan att erbjuda tidig fosterdiagnostik och abort men det är inget nödvändigt samband. Även om kvinnan/paret ej kan tänka sig abort kan den tidiga fosterdiagnostiken ge mycket värdefull information. Vid avvikelser har kvinnan/paret möjlighet att förbereda sig, få information om samhällets stödresurser och fatta avgörande beslut inför framtiden.

I regeringens proposition 2005/06:64 med anledning av betänkandet ”Genetisk integritet och etik” (SOU 2004:20) som även innehåller ett nytt lagförslag gällande fosterdiagnostik, framhålls följande viktiga etiska utgångspunkter: respekt för den personliga integriteten, respekt för autonomi och kravet på det informerade samtycket. En lag (SFS 2006:351) har stiftats och denna trädde i kraft den 1 juli 2006.

Tillkomsten av nya mer avancerade ultraljudsmetoder, serumscreening och förenklade metoder för kromosomanalys, understryker behovet av etisk analys utifrån ovan nämnda utgångspunkter. De metoder för fosterdiagnostik som utvärderats i denna rapport är dels metoder som erbjuds alla gravida kvinnor (screening), dels metoder som erbjuds kvinnor där fostret bedömts ha en förhöjd sannolikhet för kromosomavvikelse eller missbildning. Respekt för den personliga integriteten, respekt för autonomi och kravet på det informerade samtycket är centrala etiska aspekter i båda dessa situationer.

I detta kapitel redovisas en systematisk genomgång av litteraturen utifrån dessa etiska aspekter rörande de utvärderade fosterdiagnostiska

metoderna. Speciellt kommer följande områden att bedömas: information, kunskap, beslut, attityder samt oro och anknytning till det väntade barnet.

Metod

Systematiska litteraturoversikter som berör ämnesområdet har sökts i Cochrane Library och PubMed samt primärstudier i PubMed (se sökstrategier i Bilaga 1). Svenska avhandlingar har införskaffats och studerats.

De urvalsprinciper som användes vid granskning av abstrakt respektive artiklar av primärstudier var förutom relevans för frågeställningen:

- svensk studie
- inte inkluderad i någon av de systematiska översikter som använts
- inte inkluderad i tidigare SBU-rapport [2]
- unik studie avseende frågeställning eller studiedesign, och som är relevant för svenska förhållanden.

Vissa primärstudier, framför allt svenska, har lyfts fram och diskuterats trots att de ingår i systematiska översikter. Dessa studier har då inte tabellerats.

Metodiken för kvalitetsbedömning av den granskade litteraturen och fastställande av evidensstyrka framgår av Kapitel 2.

Resultat

Fem systematiska genomgångar har påträffats: Bricker 2000 [7], Garcia 2002 [22], Green 2004 [26], Jepson 2001 [29] och Rowe 2004 [39], där Garcia visade sig vara en uppdatering av Bricker samt Jepson var en del av Green (Tabell 3.5.1). Dessa översikter och följande nio svenska doktorsavhandlingar: Jörgensen 1985 [30], Sjögren 1989 [41], Kieler 1997

[32], Crang-Svalenius 1997 [11], Eurenus 1997 [18], Cederholm 2002 [8], Georgsson Öhman 2005 [23], Saltvedt 2005 [40], Nikkilä 2006 [36] samt 24 primärstudier (Tabell 3.5.2–3.5.3) ligger till grund för följande två avsnitt om ”Information, kunskap, beslutsfattande och attityder” respektive om ”Psykologiska aspekter”.

Information, kunskap, beslutsfattande och attityder

Frågeställningar

- Vilken effekt har olika informationsmetoder om tidig fosterdiagnostik på kunskapsnivå, beslut, oro, välbefinnande respektive attityd hos den gravida kvinnan eller paret?
- Finns några sociala och/eller etniska skillnader i dessa avseenden?
- Vilken attityd och kunskap finns hos barnmorskor och läkare avseende fosterdiagnostiska metoder?

De etiska principer som här kan komma ifråga är framför allt respekten för autonomi och rättvisa.

Information/kunskap

I en systematisk litteraturgenomgång baserad på 54 primärstudier framför allt utförda i Storbritannien och USA, som studerade olika informationsmetoder rörande screening för Downs syndrom, framgick att kvinnornas/parens kunskaper överlag var begränsade och inte nådde upp till den nivå som ansågs adekvat för att ta ett informerat beslut [26]. Broschyrer förbättrade kunskapen något, men stora brister kvarstod. Bristande information/kunskap kunde förbättras med videomaterial men löste inte problemet. Kvinnorna/paren var bättre informerade om hur testen utfördes än vad resultaten skulle kunna visa. Dessutom framkom att de föredrog individuell information framför gruppinformation.

En annan systematisk litteraturgenomgång av kvinnors synpunkter på och erfarenheter av undersökningar med ultraljud under graviditet påvisade brister i kvinnors kunskap och förståelse om både vad man

avsåg att göra och om metodens möjligheter och begränsningar [7,22]. Nya screeningsmetoder såsom mätning av nackuppkläring accepterades utan att förståelse fanns för vad undersökningen kan visa och de beslut som kan behöva tas. Ultraljud är attraktivt för kvinnor och deras partners för att det, till skillnad från andra former av fosterdiagnostik, ger en "bild" av fostret och undersökningen kan därför accepteras utan hänsyn till eventuella konsekvenser. Informationen till kvinnan före undersökningen visade brister i de flesta studier, med en diskrepans mellan kvinnans kunskapsnivå och personalens önskemål om förståelse för undersökningen.

I en studie utförd i Sverige undersöktes hur kvinnor fått sin information inför invasiv testning med fostervattenprov eller moderkaksprov [9]. Barnmorskan och läkaren hade förmedlat mest kunskap; 73 procent angav dem som kunskapskällor och kvinnorna var nöjda med den information och kunskap som hade förmedlats (drygt 3 på en 5-gradig skala). En tredjedel hade dessutom inhämtat kunskap genom samtal med andra och lika många från böcker och tidskrifter.

I en annan svensk studie [19], som ingår i översikten av Bricker och medarbetare [7], framgår att mer än 80 procent av kvinnorna och deras partner ansåg att diagnostik av missbildning var den viktigaste orsaken till ultraljudsundersökningen; men över 10 procent trodde att undersökningen gjordes för att bestämma fostrets kön. I ytterligare en svensk studie, som också ingår i översikten av Bricker och medarbetare, visade att en tredjedel av kvinnorna inte kunde minnas att de hade informerats om att missbildningar kunde hittas och 62 procent trodde att undersökningen var obligatorisk [13]. Båda dessa studier är dock av något äldre datum.

För att studera hur kvinnor uppfattar olika sätt att beskriva riskbedömning randomiserades 220 engelska kvinnor med negativt serumprov vid screening för Downs syndrom till att få veta numerisk risk ($<1/650$) eller till "låg risk", samt beskedet att "det är osannolikt att ditt barn har Downs syndrom". Cirka 90 procent uppfattade korrekt att deras foster sannolikt inte hade Downs syndrom, oavsett om risken beskrevs med siffror eller med ord [33].

Informerat val

I en studie från Nederländerna accepterade 44 procent av 1 100 kvinnor ett screeningtest för Downs syndrom, antingen ultraljud med nackuppklärningsmätning eller serumscreening. Enligt en enkätundersökning ansåg sig 83 procent ha tillräckliga kunskaper och nära 70 procent gjorde ett informerat val, något som även ökade kvinnornas välbefinnande [46].

I en randomiserad kontrollerad studie undersöktes effekten av ett utökat beslutsstöd hos en grupp kvinnor som hade positivt serumtest för Downs syndrom [6]. De randomiserades till standardinformation eller beslutsanalys som skulle underlätta beslutsfattande. Författarna fann att beslutsanalys ökar kvinnors möjligheter att fatta mer informerade beslut. Vid beslutsanalys som komplement till den vanliga beslutsmodellen inför att gå vidare med invasivt diagnostiskt test ökade konsultationstiden från 26 till 32 minuter. Kvinnor som använde sig av ett beslutsträd tog mer hänsyn till all slags information, upplevde riskerna som mer realistiska och beslutsvåndan som mindre än de andra.

I en liten men välgjord engelsk intervjustudie inkluderande kvinnor som genomgått screening med nackuppklärnning var undersökningen särskilt uppskattad av de kvinnor som hade tidigare erfarenhet av serumscreening i andra trimestern [37]. Riskförmedlingen är dock komplicerad och kvinnorna ville gärna att screeningundersökningen bara vore en rutinmässig undersökning utan nackdelar. Det var svårt för barnmorskorna att förklara vad nackuppklärnning kan betyda och en stor arbetsinsats bedömdes krävas både före och efter undersökningen.

Utbildning av personalen vid en enhet i Storbritannien och framtagning av ett informationsblad gav signifikant förbättring av kvinnornas kunskaper och känsla av självbestämmande, trots att de inte läste informationen särskilt ofta [45].

I den systematiska litteraturöversikten av Green och medarbetare framgick att omkring 80 procent av kvinnorna önskade genomgå screening för Downs syndrom innan ett invasivt test utfördes, 60–75 procent av dem kände att detta stärkte dem att fatta informerade beslut [26]. Det fanns en korrelation mellan god kunskap om Downs syndrom och

beslutet att acceptera screening. Kvinnor som valde screening hade mer negativ attityd till avvikelser. Majoriteten av kvinnorna ansåg att deras beslut var informerat trots att man i studierna konstaterat att deras kunskaper inte var tillräckliga. Många tyckte det var svårt att fatta beslut och skulle också velat ha mer stöd och tid för detta. Nästan alla kvinnor ansåg att de valt rätt och var nöjda med beslutet att delta, men en del av de med positivt testutfall ångrade sig. I en av studierna som ingick i denna översikt accepterade nära två tredjedelar av nederländska kvinnor serumscreening i andra trimestern, men hälften hade föredragit undersökning i första trimestern eftersom testet då besvaras tidigare och därmed medför en kortare tid av osäkerhet.

En studie från 1989 som ingår i en svensk avhandling visade att kvinnor, som studerats inför invasiv fosterdiagnostik med fostervattenprov eller moderkaksprov, ansåg att informationen som gavs på mödravårdscentrallen var angelägen och att den oftast uppfattades som bra [42]. De flesta kvinnor ansåg att risk fanns för påverkan från personalen, man hade dock som regel inte upplevt att någon sådan hade utövats, utan att beslut hade tagits av dem själva. Några hade dock upplevt en påverkan, då oftast till att avstå från provet.

I en studie, gjord i Sverige [12] som ingår i Bricker och medarbetares översikt [7], fick 1 004 kvinnor, efter muntlig och skriftlig information, välja form av fosterdiagnostik bland fyra olika alternativ [13]. Ingen av kvinnorna avstod helt från ultraljud, men 1 procent valde ett tidigt ultraljud utan missbildningsdiagnostik. I en senare analys av ett frågefomulär som besvarats av dessa kvinnor uppgav 86 procent av de som hade valt rutinultraljud att de varit intresserade av serumscreening om möjligheten hade funnits.

Över 90 procent av 737 australiensiska kvinnor äldre än 37 år angav att de själva ansvarade för beslutet att genomgå fosterdiagnostiskt test och 70 procent angav att partnern influerat deras beslut. Många skulle vilja diskutera med andra kvinnor som testats. Individuell rådgivning med läkare eller annan i kombination med skriftlig information önskades också [28].

I en annan studie från Australien valde 66 procent en metod med låg falskt positiv frekvens hellre än hög upptäcktsfrekvens [35]. Skälet var att minska risken för missfall och uppfattningen att 80–90 procent upptäcktsfrekvens är tillräcklig. Kvinnor över 37 år valde däremot tvärtom. Yngre kvinnor prioriterade fostrets säkerhet, äldre kvinnor möjligheten att få ett oskadat barn.

Attityder

I en studie gjord i Sverige användes en kvalitativ metod ”grounded theory” – för att utvärdera parets syn på information både före, under och efter en rutinmässig ultraljudsundersökning i graviditetsvecka 16–20, som visat normala förhållanden [17]. Kunskapen var generellt god men paren ville inte tänka på avvikande fynd – undersökningen sågs framför allt som en bekräftelse om att det fanns ett liv.

Svenska barnmorskors attityder och kunskaper angående ultraljudsundersökning med mätning av nackupplarning har undersökts [16]. Deras grundläggande kunskaper om nackupplarning var acceptabla men nådde inte upp till det som anses önskvärt för att ge en korrekt information. Barnmorskorna bekymrade sig över den oro som falskt positiva svar orsakar de blivande föräldrarna samt problemet med otillräcklig tid för information till kvinnan/paret. Man efterfrågar fortlöpande diskussioner om de etiska aspekterna.

I två publikationer utgående från samma engelska kliniska material belystes skillnaden mellan personalens syfte med nackupplarningsundersökning och kvinnans syn på denna undersökning [47,48]. För kvinnan var det viktigt att se barnet, medan personalens uppgift var att finna avvikelser. Denna skillnad i synsätt ledde till problem framför allt i informationsprocessen. I en kvalitativ analys av samma material belystes problemen med screening och i förlängningen avbrytande ur personalens perspektiv och den moraliska konflikt som kan uppstå mellan en personlig syn och den professionella [21].

Sociala och kulturella skillnader

I de nio svenska doktorsavhandlingar som studerat olika aspekter på fosterdiagnostik finns inga studier där etniska och sociala förhållanden specifikt undersökts.

I en systematisk litteraturstudie redovisas hur erbjudande och acceptans av fosterdiagnostik av Downs syndrom samt neuralrörsdefekter relaterar till socioekonomiska faktorer och etnicitet i Storbritannien [39]. Inga signifikanta skillnader fanns ur socioekonomisk synpunkt men asiatiska kvinnor erbjöds invasiv diagnostik mer sällan än vita kvinnor. De regionala skillnaderna var stora.

I en studie från Storbritannien rörande screening för Downs syndrom var informerat val vanligare hos vita och välsituerade [14]. Hälsovården lyckades inte stödja informerat val hos etniska minoriteter och/eller kvinnor med lägre socioekonomiskt status.

Diskussion

Enligt Lagen om genetisk integritet m m (2006:351, Kapitel 4, §1) ska alla gravida kvinnor erbjudas allmän information om fosterdiagnostik och en gravid kvinna med medicinskt konstaterad förhöjd risk att föda ett skadat barn ska erbjudas ytterligare information om genetisk fosterdiagnostik.

I Sverige har hittills den allmänna informationen lämnats – oftast både skriftligt och muntligt – vid inskrivningen på mödravårdscentralen. Ytterligare information har getts av förlossningsläkare och/eller genetiker.

Redan i SBU-rapporten ”Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet” konstaterades att frånvaro av adekvat information till kvinnan/paret kan strida mot autonomiprincipen och deras möjligheter att göra ett informerat val [2]. Den systematiska litteraturgenomgång som här redovisats tillsammans med erfarenheter från svenska doktorsavhandlingar rörande fosterdiagnostik förstärker ytterligare denna syn. Informationen,

speciellt när en riskbedömning ska ske, är svår och som litteraturen visat otillräcklig, vilket leder till begränsade kunskaper och därför ett begränsat underlag för beslut för kvinnan/paret. Den situation som speglas i litteraturen strider mot alla de fyra grundläggande etiska principerna.

Som framgår av Kapitel 3.1.7 kan kvinnan/paret idag erbjudas förenklade metoder för kromosomanalys. Risken att vissa kromosomavvikelser inte kan upptäckas med förenklade metoder måste vägas mot fördelen att få ett snabbt svar inom 1–2 dagar istället för två veckor. I den begränsade litteratur som finns tillgänglig i detta ämne finns inte etiska aspekter diskuterade. En studie anger att informationsproblematiken kan bli svår [27]. I det etiska dilemmat måste även vägas in huruvida kvinnan/paret får möjlighet att välja.

Studier från Storbritannien talar för vissa skillnader mellan socioekonomiska och etniska grupper vad rör information om respektive erbjudande av fosterdiagnostik [14]. Då kunskap helt saknas om situationen i Sverige rörande hur gravida kvinnor med annan etnisk bakgrund informeras om och fattar beslut om deltagande i fosterdiagnostik, finns i denna situation anledning att bevaka att eventuella kränkningar av flera etiska principer, såsom godhets- och rättvis principen, inte sker.

I den praxisstudie som redovisas i denna rapport (Kapitel 4) framgår att informationen ges av barnmorskor på mödravårdscentralen; i mer än 50 procent avsätts endast 5–10 minuter, i cirka 80 procent är informationen både muntlig och skriftlig. Den korta tiden till information som erbjuds kan riskera att såväl godhetsprincipen, rättvis principen och respekten för autonomi kränks.

Som framgår i en av de systematiska översikterna har Royal College of Obstetricians and Gynaecologists i ett yttrande angående screeningundersökningar under graviditet föreslagit att följande moment bör ingå i den information som ges [1,26]:

- vilket tillstånd som screeningen avser
- sannolikheten för upptäckt av tillståndet

- hur testmetoden är utformad, betydelsen av ett positivt utfall
- betydelsen av ett negativt utfall
- vilka valmöjligheter till fortsatt handlande som föreligger vid ett ogynnsamt screeningutfall
- vilka valmöjligheter som föreligger som följd av en bekräftad diagnos
- hur man kan få ytterligare information.

Det är påtaglig brist på både svenska och internationella studier rörande attityder och kunskaper hos den vårdpersonal som är ansvarig för den viktiga och svåra informationen till de gravida kvinnorna och deras partner om fosterdiagnostiska metoder. Den enda svenska studien angående barnmorskornas syn på nackuppkläringstesten är en signal om behov av mer utbildning och mer diskussion om etiska frågor bland den personal som är ansvarig. Regionala skillnader både i Storbritannien och i Sverige antyder att professionens inställning till frågan kan influera det sätt på vilket verksamheten bedrivs.

Kunskapsluckor

- Det saknas svensk konsensus om hur information om tidig fosterdiagnostik bör ske. Likaså saknas svenska erfarenheter av användningen av olika informationsmodeller.
- Det är inte känt om kunskaper, beslutsfattande och tillfredsställelse skiljer sig åt mellan de som väljer screening för kromosomavvikelse eller missbildningar och de som avstår.
- Trots att många gravida kvinnor i Sverige idag har utländsk bakgrund saknas svenska studier om dessa kvinnors kunskaper och syn på de metoder för tidig fosterdiagnostik som finns tillgängliga.

- Det saknas kunskap om svenska barnmorskors och läkares kunskaper och attityder samt om utbildning av dessa personalgrupper skulle förbättra kvinnans/parets möjlighet till ett informerat val.

Psykologiska aspekter

Frågeställningar

- Hur påverkar metoderna för tidig fosterdiagnostik den gravida kvinnan/paret avseende oro och välbefinnande respektive anknytning till barnet, på kort respektive lång sikt?
- Har tidpunkten när fosterdiagnostiken utförs betydelse i detta avseende?

De etiska principer som här kan komma ifråga är framför allt principerna att göra gott (godhetsprincipen) och att inte skada (lidandeprincipen).

Oro

Två systematiska genomgångar behandlar den psykologiska problematiken: med screening för Downs syndrom [26] respektive för ultraljuds-screening [7].

Enligt den första är oro och ångest lättare att mäta än kunskap, särskilt i fråga om genetisk screening, i detta fall för Downs syndrom, eftersom det finns välbeprövade instrument för detta ändamål [26]. Oro respektive ångest och kunskap är dock inte oberoende av varandra. De flesta studier har initierats då man bland sjukvårdspersonalen varit tveksam om huruvida en screeningprocess skulle resultera i ökad oro, och om ökad kunskap om fosterdiagnostik skulle kunna förebygga icke adekvat oro hos de gravida kvinnorna. Resultaten talar för att ökad kunskap inte ökar kvinnors oro medan det däremot är starkt oroshöjande att få ett avvikande screeningresultat. Det är klarlagt att den information som behövs för att underlätta ett informerat beslut är kvalitativt skild från den information som behövs för att minska stress och underlätta hanteringen av informationen. Den förra ska innehålla alla de uppgif-

ter som kvinnan/paret behöver för att ta beslut medan den senare bör vara upplagd på samma sätt som inför andra medicinska ingrepp: t ex avslappningsteknik, specifik information om proceduren samt om vad man kan erfara under undersökningen. Ökad oro inför undersökning, i väntan på besked och vid information om ökad risk eller skada, ska inte betraktas som onormalt utan är en naturlig reaktion som eventuellt kan vara av godo i ett långtidsperspektiv.

Enligt den andra översikten är det sannolikt att den minskning i oro som följd av ultraljudsundersökning som rapporterats i flera studier beror på en ökning i orosnivån som en följd av förväntningar inför undersökningen [7]. Inga kontrollerade studier har utförts där man uppskattat kvinnornas oro under graviditet med och utan ultraljudsundersökning.

I en svensk studie har ultraljud visat sig vara en tidig visuell bekräftelse på graviditeten, som kan ge en känsla av kontakt och även vara lugnande angående fostrets hälsotillstånd [17].

I en annan svensk studie hade en fjärdedel av de kvinnor som valt att genomgå fostervattenprov eller moderkaksprov pga oro haft nära kontakt med barn med funktionsnedsättning. De var oroliga för resultatet, för en smärtsam procedur och för väntan i sig. De mest ängsliga var de som hade hög genetisk risk [44].

Två svenska publikationer över samma kliniska material redovisar oro i samband med invasiv fosterdiagnostik i graviditetsvecka 11–14 [9,10]. Oron för missfall dominerade.

En svensk studie jämförde två typer av ultraljudscreening, ultraljudsundersökning i graviditetsvecka 12–14, inkluderande nackkuppklarningsmätning och rutinultraljud i vecka 15–20 [24]. Ingen skillnad i oro under graviditeten kunde påvisas mellan de två grupperna. Oronsnivån var låg i båda grupperna vid undersökningen samt två månader efter förlossningen.

I en ytterligare svensk studie intervjuades 24 kvinnor där ultraljudsundersökningen i graviditetsvecka 12–14 visat ökad nackkuppklarning

[25]. Kvinnorna intervjuades inom en vecka efter undersökningen, vid mitten av graviditeten samt efter förlossningen med avsikt att studera upplevelsen av att de var att betrakta som högriskindivider. För de flesta orsakade informationen starka reaktioner; ett falskt positivt test kunde orsaka att graviditeten förträngdes till dess det diagnostiska fostervattenprov visat ett normalt fynd. Av de 24 kvinnorna beslöt 19 att genomgå fostervattenprov. De övriga avstod pga risken för missfall.

Att ha sett sitt foster kan också förstärka den oro, chock och besvikelse som uppstår när en undersökning visar att det finns problem, speciellt då de intervjuade kvinnorna i denna kanadensiska studie inte ansåg sig informerade angående undersökningens möjligheter att diagnostisera avvikelser [34].

Kanadensiska gravida kvinnor över 35 år fick gruppinformation före nackupplarningstest samt individuell riskbedömning i samband med undersökningen. Detta minskade oron, riskupplevelsen och beslutsvändan, men andelen kvinnor som genomgick fostervattenprov påverkades inte [31].

En brittisk avhandling som ingår i en av de systematiska översikterna [7] studerade kvinnors reaktioner på informationen av positivt serumscreeningresultat respektive misstänkt ultraljudsfynd [4]. Kvinnorna var oföberedda på fyndet av avvikelse. Många fortsatte att vara oroliga efter det att fostervattenprov visat normala förhållanden.

Kvinnans anknytning till fostret

Om kvinnans anknytning till fostret under graviditeten påverkas om hon genomgår fosterdiagnostik har kommenterats i en systematisk litteraturoversikt [7]. I tidiga studier talade man om att en förbättrad anknytning till fostret var en verklig effekt av ultraljudsundersökningen. Prospektiva studier har dock visat att en ökning av anknytningen till fostret normalt sker under graviditeten. Endast en randomiserad studie har utförts för att studera effekten av ultraljud med specifik information till kvinnan under pågående undersökning jämfört med standardundersökning. Denna studie, från 1981 kunde inte påvisa några skillnader

i anknytning [38]. Däremot kan det diskuteras om erfarenheten att ha sett sitt foster gör en eventuell graviditetsförlust svårare.

I en svensk studie [15] som ingår i en systematisk översikt [22] djupintervjuades tio förstagsgravida kvinnor om sina upplevelser och tankar om det ofödda barnet före och efter en ultraljudsundersökning. Undersökningen upplevdes som mycket positiv och ökade deras känslor för det blivande barnet utan att förstöra föreställningarna om det.

En annan svensk undersökning, som ingår i samma översikt, kunde inte finna någon skillnad i motivation till att sluta röka efter den rutinmässiga ultraljudsundersökningen [20].

Några studier har visat att kvinnor som genomgått invasiv fosterdiagnostik pga ökad risk (ålder eller positiv nackuppkläringstest) påverkats på så sätt att de inte emotionellt vågat knyta an till det väntade barnet i avvaktan på resultatet av kromosomanalysen [25,43].

Diskussion

Tidiga metoder för fosterdiagnostik synes inte i någon större grad öka kvinnors oro. Den oro som upplevs är enligt litteraturen adekvat och minskar eller försvinner när undersökningen inte visat avvikelser. Hos de få kvinnor som får besked om ökad risk eller om avvikelser är en ökning av oro och ångest ännu mer adekvat och ska inte betraktas som en onormal reaktion. Den ställer dock krav på att organisationen har resurser att ta hand om dessa personer och stödja dem i ett informerat val; att fortsätta eller avbryta graviditeten. På så sätt respekteras kvinnans/parets autonomi och uppehålls godhetsprincipen. Svenska erfarenheter talar för att det inte föreligger någon skillnad beträffande oro vid ultraljudsundersökning i första jämfört med andra trimestern.

Kunskapsluckor

Det saknas kunskap om tidig fosterdiagnostik har några långsiktiga effekter på kvinnans emotionella välbefinnande eller förhållande till barnet.

Tabell 3.5.1 Etiska, sociala och psykologiska aspekter – systematiska litteraturoversikter.

Författare År Referens Land	Informationskällor	Antal studier/ studietyp	Syftet med studien	Population
Bricker 2000 [7] Skandinavien, Storbritannien, USA, Nederländerna, Frankrike, Kanada, Israel m fl	PubMed/ Medline Cinahl; Embase; BIDS-SSCI 1981–1999 Referenslistor	64 studier	Utvärdera kvinnans kunskap om anledning för undersökningen, vad kvinnan värdesätter, hur undersökningen utfördes, betydelsen av resultaten samt psykologiska aspekter	Oselekerat/ mixad mestadels
Garcia 2002 [22] Uppdatering av Bricker 2000 [7] 17 västländer samt Botswana	PubMed/ Medline 1981–2002 Cinahl, Embase, BIDS-SSCI Referenslistor	74 studier varav 24 pro- spektiva	Utvärdera kvinnans kunskap om anledning för undersökningen, vad kvinnan värdesätter, hur undersökningen utfördes, betydelsen av resultaten samt psykologiska aspekter	Oselekerat/ mixad mestadels

Test/ Intervention	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Ultraljud under graviditet	Kunskap om anledningen till undersökningen och vad den kan visa. Värdesättningen av undersökningen. Synpunkter på hur undersökningen utförs. Resultatens betydelse vid normala fynd, vid avvikelser	Ultraljud är en uppskattad undersökning som ger en bild av fostret och "kontakt" med barnet och försäkrar om att barnet mår bra. Dessa faktorer kan dock förstärka negativa känslor när undersökningen påvisar avvikelser. Utveckling av ultraljudstekniken leder till flera oklara fynd och därmed psykologiska och sociala konsekvenser för kvinnan	Högt Relevant för svenska förhållanden – stor del av granskade artiklar kommer från Skandinavien
Ultraljud under graviditet	Se ovan	Se ovan	Högt Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.5.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Informationskällor	Antal studier/ studietyp	Syftet med studien	Population
Green 2004 [26] 12 västländer	PubMed/ Medline 1966–2000 Cinahl, PsycLIT, BIDS Referenslistor Handsökning av Prenatal Diagnosis och Journal of Reproductive and Infant Psychology	10 RCT, 16 fall– kontroll, 52 annan typ	Undersöka psyko- logiska aspekter på screening för genetiska avvikel- ser under gravidi- tet och på nyfödda. Relevanta delar är screening för DS	Mest oselekerad
Jepson 2001 [29] Storbritannien Del av Green 2004 [26]	PubMed/ Medline 1966–1998 Cinahl, Embase, SIGLE, HMIC, ASLIB, BIDS, CANCERLIT, ERIC, PsycInfo, Share, Cochrane Library + 13 databaser (uppdaterade augusti 2000). Referenslistor	3 RCT	Studera informerat samtycke till olika typer av screening- tester. Relevant för denna rapport är det som handlar om fosterdiag- nostik	Oselekerat/ mixad

Test/ Intervention	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Serumscreening för DS	Kunskap Oro Reaktion på screen-positiva/screen-negativa resultat. Attityder till missfallsrisk och andra risker. Acceptans av test	Tillräcklig kunskap för beslutsfattande uppnås inte. Ökad kunskap ger inte ökad oro. Mindre än 30% av kvinnorna som erhölet ett screeningpositivt resultat ångrade sitt beslut att screenas. Det saknas evidens avseende screen-negativt resultat: att det har en välgörande effekt	Högt Relevant för svenska förhållanden
82% Ultraljud. 94% Strukturrella missbildningar	Acceptans av screeningtest	Videoinformation, broschyrer med beslutsträd eller "touch-screens" var inte bättre som beslutsunderlag än bra broschyrmaterial	Högt Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.5.1 fortsättning

Författare År Referens Land	Informa- tionskällor	Antal studier/ studietyp	Syftet med studien	Population
Rowe 2004 [39] Storbritannien	Pubmed/ Medline 1980–2001 Cinahl, Embase, SIGLE, HMIC, ASLIB. Referenslistor	10 studier om foster- diagnostik	Undersöka sociala och etniska skill- nader i erbjudande och acceptans av fosterdiagnostiska metoder bl a	Gravida kvinnor

DS = Downs syndrom

RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Test/ Intervention	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Prenatal screening med ultraljud inklusive för DS, invasiv testning med fostervattenprov och moderkaksprov	Erbjuden screening Acceptans av screening	3 studier visade att asiatiska kvinnor i mindre utsträckning än vita använde sig av fosterdiagnostik. 1 studie visade att både acceptans av screening och "uptake" av fostervattenprov var lägre hos asiatiska än vita kvinnor. 2 studier visade att asiatiska kvinnor erbjöds fostervattenprov mer sällan. 5 studier kunde inte visa något signifikant samband mellan sociodemografiska faktorer och användning av fosterdiagnostik	Högt Relevant för svenska förhållanden i vissa avseenden/diagnoser

Tabell 3.5.2 Information, upplevelse, kunskap, beslutsfattande och attityder – primärstudier.

Författare År Referens Land	Studiedesign	Population	Syftet med studien
Bekker 2004 [6] Storbritannien	RCT, beslutsanalys eller vanlig rådgivning. Kvalitativ analys av rådgivningen. Frågeformulär efter undersökningen och efter 1 månad. Decisional Conflict Scale. STAI	117/132 gravida med positivt serumtest för DS	Att utvärdera om beslutsanalys förenklar informerat beslutsfattande vid misstanke på DS
Cederholm 1999 [9] Sverige	Enkätstudie. Enkät före kvinnans beslut om vilken procedur hon önskade eller om randomisering var OK. HAD, Impact of Event Scale	94/100 gravida som skulle genomgå invasiv diagnostik v 10–13	Att beskriva kvinnors skäl för invasiv diagnostik (AMC eller CVS), deras kunskaper, hur de fick information, deras tillfredsställelse med denna, deras oro för komplikationer och psykologiska reaktioner och oro för själva proceduren

Test	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Serumscreening	Beslutsunderlag	Beslutsanalysen kompletterade rutininfo och tog cirka 6 minuter extra. Beslutsanalysen ansågs både mer positiv och negativ än vanlig rådgivning. Flera kvinnor i denna grupp ansåg att risken var medelhög snarare än hög och dessa kvinnor menade att abort av DS hade högre valör. Beslutsanalys ansågs inte vara mer eller mindre vägledande, användbar eller oroande än vanlig rådgivning. Lika många kvinnor i båda grupper valde invasiv diagnostik	Högt Relevant för svenska förhållanden
AMC respektive CVS v 10–13	Beslutsunderlag Informationsmetod Kunskaper Oro och ångest	Den största informationskällan var barnmorskor och läkare. 65% hade tagit beslutet om test tillsammans med sin partner. Ålder var största orsak till att göra testet (38 valde tidig AMC, 31 CVS och 25 randomiserade). De senare kände sig bäst informerade men hade också större oro för opålitliga resultat	Medelhögt Tidig studie. Tidpunkt för provtagning inte relevant idag. Litet antal randomiserade kvinnor. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.5.2 fortsättning

Författare År Referens Land	Studie- design	Population	Syftet med studien
Crang- Svalenius 2003 [12] Sverige	Enkät Manifest innehållsanalys	662 gravida som hade valt foster- diagnostisk metod	Att undersöka kvinnans teoretiska acceptans för serumscreening avseende DS som ett komplement till ultraljud (UL) eller före AMC; om åldern och svårigheten att bestämma sig var avgörande för acceptans serumscreen- ingen
Dormandy 2005 [14] Storbritannien	Enkät	1 499 kvinnor vid två sjukhus <38 år före v 20, utan tvil- lingar, diabetes	Att kartlägga "uptake", atti- tyder, kunskaper, respektive informerat val i förhållande till etnicitet, socioekonomiskt status, graviditet och paritet
Ekelin 2004 [17] Sverige	Öppna intervjuer Grounded Theory	22 par (blivande mödrar och fäder var för sig) efter de hade genomgått rutinultraljud med normalt fynd	Att beskriva tankar och känslor före, under och efter ultraljud. Informationen före, under och efter undersök- ningen

Test	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Ultraljud i v 17 AMC	Attityd, acceptans	Serumscreening acceptera- des av 86% vid sidan av UL i andra trimestern. 51% av dem som önskade AMC. Beslutsvåndan varierade med acceptansen av serum- screening och åldern	Medelhögt Relevant för svenska förhål- landen
Screeningtest för DS	Informerat val	1 499/2 313 svarade. 49% "uptake". 5,3 av 8 möj- liga på kunskapstest, positiv attityd ej relaterad till etni- citet, paritet och ekonomi. Informerat val vanligare hos vita och välsituerade. Inkon- sistens mellan attityd och "uptake" vanligare i positiva gruppen	Högt Relevant för svenska förhål- landen
Ultraljud v 16–18	Tankar och känslor hos paren. Tillfredsställelse med informa- tionen	Fyra kategorier: visualise- ring, överväldigande känsla av ett nytt liv, att bli en familj, tillförsikt. Viktig och unik händelse som är mycket beroende av omhändertagandet vid undersökningen och infor- mationen	Högt Relevant för svenska förhål- landen

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.5.2 fortsättning

Författare År Referens Land	Studie- design	Population	Syftet med studien
Ekelin 2004 [16] Sverige	Kohort Enkät Manifest innehållsanalys	80 barnmorskor (BM) verk-samma inom mödravård vid 2 sjukhus där NT fanns som RCT eller erbjudande	Att beskriva barnmorskors (BM) attityder till och kunskaper om en ny fosterscreeningsmetod (NT)
Farsides 2004 [21] Storbritannien	Intervju och fokusgrupper Innehållsanalys	70 profes-sionella av olika kategorier (barnmorskor, läkare, andra)	Att undersöka hur profes-sionen som är involverad i fosterdiagnostik balanserar sin professionella och privata moraliska värdering
Jaques 2004 [28] Australien	Enkät med öppna frågor Innehållsanalys	737 gravida >37 år	Att undersöka vem kvinnan själv uppfattade hade påverkat beslutet om prenatal diagnos-tik, vem hon hade önskat tala mer med och vilka informa-tionskällor hon föredrog

Test	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Ultraljud med NT	Attityder och kunskaper	Svarsfrekvens 79% (63/80). NT medför praktiska svårigheter. Bristande resurser. I kunskapstest hade 36% alla rätt. Största oron gällde falskt positiva resultat. En majoritet av BM var positiva till NT, men en tredjedel var tveksamma till fosterdiagnostik i allmänhet	Medelhögt
Fosterdiagnostik	Attityder	Två nyckelkategorier: "tolerators" och "facilitators", men inga "absolutister". Den officiella synen att inte vägleda uppmuntrar inte till en öppen debatt inom professionen och kan leda till brist på kritisk analys och debatt	Medelhögt Relevant för svenska förhållanden
Ingen prenatal diagnostik/ ultraljud/invasiv diagnostik	Information Beslut	Över 90% ansåg att de själva hade en stark eller mycket stark påverkan om att testas eller ej. De som hade testats tyckte att läkaren/rådgivaren hade påverkat deras val. De kvinnor som hade testats hade i större utsträckning önskemål om att tala med andra kvinnor eller rådgivare. Alla föredrog personlig information i första hand följt av broschyr och föredrag	Medelhögt Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.5.2 fortsättning

Författare År Referens Land	Studie- design	Population	Syftet med studien
Marteau 2000 [33] Storbritannien	RCT Enkät med STAI	220 gravida med negativt serumprov	Att jämföra hur negativa resultat beskrivna med siffror eller ord påverkar förståelse och oro och jämföra med utbildningsgrad
Mulvey 2003 [35] Australien	Frågeformulär	120 gravida	Att studera om kvinnor har en preferens för olika typer av DS-screening avseende låg falskt positiv frekvens kontra hög upptäcktsfrekvens
Pilnick 2004 [37] Storbritannien	Intervju och inspel- ningar från konsul- tationer CA (audiotape) och GT (intervju)	14 gravida	Att undersöka relationen mellan barnmorskors infor- mation och kvinnors beslut

Test	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Serumscreening för DS	Förståelse Oro Utbildningsnivå	97% av de som fick riskbeskrivning med siffror respektive 91% som fick med ord förstod budskapet korrekt. De som fick felaktig föreställning hade alla lägre utbildning. Ingen skillnad i förståelse eller oro 1 vecka eller 4 mån efter resultatet	Medelhögt Bra liten studie. Relevant för svenska förhållanden
Ultraljud Serumscreening för DS	Beslutsunderlag	Av 120 kvinnor valde 80 en metod med låg positiv frekvens hellre än hög upptäcktsfrekvens. Skälet var att minska risken för missfall och uppfattningen att 80–90% upptäcktsfrekvens är tillräcklig. Kvinnor >37 år valde däremot tvärtom	Högt Liten men väl utformad studie. Relevant för svenska förhållanden
Ultraljud med NT	Värdering Information	NT var uppskattat särskilt av dem som tidigare hade genomgått serumscreening. Riskförmedling är komplicerad och kvinnorna vill gärna att screeningen bara är en formsak	Medelhögt Bra liten studie. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.5.2 fortsättning

Författare År Referens Land	Studie- design	Population	Syftet med studien
Sjögren 1989 [42] Sverige	Frågeformulär och intervju	122 kvinnor som gjorde fostervattenprov och 90 som gjorde CVS. En fjärdedel intervjuades	Att undersöka graden av informerat samtycke
Smith 2004 [45] Storbritannien	Frågeformulär före och efter utbildningsinsats för personal (intervention)	220 gravida före interventionen, 171 gravida efter	Att kartlägga patientkunskaper beträffande ultraljud (UL) vid 20 v och prova om målstyrd utbildning kan förbättra kunskaper och förväntningar. Att avgöra varifrån informationen kommer och om patienterna känner att de själva valt att genomgå UL
van den Berg 2005 [46] Nederländerna	Enkät, del av en större RCT. Enkäter som mätte kunskaper efter hemsänd broschyr och muntlig information om screening för DS samt attityder till FD. Tillsammans kan värdekonsekvensen redovisas	1 159/1 421 gravida som erbjöds NT eller serumtest	Att mäta kunskaper och värderingar. Informerat val om god kunskap och konsistens med sina värderingar

Test	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Fostervattenprov Moderkaksprov (CVS)	Information Beslutsunderlag	Flera kvinnor som valde AMC hade kunskap om metoden innan de besökte MVC. Äldre kvinnor var mer nöjda med informationen än de som gjorde det pga oro. De med kända genetiska problem behövde specialiserad rådgivning. 83% visste vad prenatal diagnostik kunde visa. 76% kände att beslutet var helt deras eget	Medelhögt
Ultraljud	Kunskaper (patienterna)	Signifikant förbättring av kvinnornas kunskaper och känsla av frivillighet efter utbildning av personalen och utarbetande av ett informationsblad	Medelhögt Bra liten studie. Relevant för svenska förhållanden
Ultraljud med NT Serumscreening	Kunskaper Värderingar Psykologiska reaktioner	44% accepterade test, högre med NT än med serumtest. 83% hade tillräckliga kunskaper, högre hos högutbildade. 32% gjorde oinformerade val, 43% pga kunskapsbrist och 10% pga kunskapsbrist och värdeinkonsekvens. Utbildningsgrad avgörande. Informerade val gav mindre psykologiska konflikter hos dem som accepterade testen	Högt Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.5.2 fortsättning

Författare År Referens Land	Studie- design	Population	Syftet med studien
Williams 2002 [48] Storbritannien	Kvalitativt semi- strukturerade intervjuer och gruppdiskussioner. Grounded Theory	70 praktiker involverade i perinatal vård (rekryterade enligt snöbollsmetoden)	Att beskriva den information som praktiker anser att de förmedlat om DS
Williams 2002 [47] Storbritannien	Diskussionsgrupper (7 grupper). Samtalen bandades Grounded Theory	32 praktiker vid universitets- sjukhus med fostermedicinsk enhet	Att undersöka dilemman för praktiker involverade i NT

AMC = Fostervattenprov (amniocentes); CA = Content analysis

CVS = Moderkaksprov (chorionic villus sampling); DS = Downs syndrom

FD = Fosterdiagnostik; GT = Grounded theory

HAD = Hospital anxiety and Depression Scale

NT = Nackupplärningstest

Test	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Screeningtest för DS	Information, kunskap	56 deltog i gruppdiskussioner. Bristande kunskap hos praktiker. De litade på broschyrer, som var ofullständiga och negativa	Medelhögt Viktig diskussion om DS-information. Relevant för svenska förhållanden
Ultraljud med NT	Attityd	Praktiker och kvinnor har olika skäl till screening. Olika uppfattning om graviditet: normalt eller riskfyllt, om hur information ges, fördelar vs tidsbrist. Rätt att veta och rätt att inte veta vs professionens ansvar. Rätt att veta vs ökad oro. Kvinnans rätt att fatta kontroversiella beslut	Medelhögt Liten men viktig undersökning. Analysmetod oklar resultat tydlig då analysen ytlig. Relevant för svenska förhållanden

Tabell 3.5.3 *Psykologiska aspekter – primärstudier.*

Författare År Referens Land	Studiedesign	Population	Syftet
Cederholm 1999 [9] Sverige	Enkät före kvinnans beslut om vilken procedur hon önskade eller om randomisering var OK. HAD, Impact of Event Scale	94 gravida kvinnor som skulle genomgå invasiv diagnostik i vecka 10–13	Att bl a undersöka psykologiska reaktioner och oro i samband med ett invasivt test
Cederholm 2001 [10] Sverige	Enkät före, omedelbart efter och 1 vecka efter kvinnans beslut om vilken procedur hon önskade eller om randomisering var OK. HAD, Impact of Event Scale	51 gravida kvinnor som skulle genomgå invasiv diagnostik vecka 10–13	Att undersöka psykologiska reaktioner och oro hos kvinnor som genomgått invasiv diagnostik
Del av Cederholm 1999 [9] Sverige			
Georgsson Öhman 2004 [24] Sverige	RCT med STAI, Cambridge Worry scale och Edinburgh Postnatal Depression Scale	2 026 gravida kvinnor (del av större undersökning)	Att studera effekten av UL-screening med NT på kvinnornas oro vid mitten av graviditeten och 2 mån efter förlossningen

Test	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Fostervattenprov (AMC) Moderkaksprov (CVS)	Oro	Man bekymrade sig framför allt för eventuell skada på fostret, missfall och väntan på resultat. En mycket liten andel reagerade med oro och ångest. 38% genomgick testet pga oro (38 valde AMC, 31 CVS och 25 randomisering)	Medelhögt Litet antal randomiserade kvinnor. Relevant för svenska förhållanden
Fostervattenprov (AMC) Moderkaksprov (CVS)	Oro	Kvinnorna var mer oroade för missfall och att vänta på ett resultat än över att svaret var opålitligt. De flesta var inte oroade över eventuell skada på fostret. Fler var oroade i CVS-gruppen. 1/3 upplevde stark oro. Nästan alla skulle välja samma metod	Lågt Liten studie. Relevant för svenska förhållanden
Ultraljud med NT (12–14 v) Ultraljud (15–20 v)	Oro	Ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende oro och ångest under graviditeten, respektive 2 mån efter förlossningen. Oron sjönk från 39/36% vid första enkäten till 29/28% vid vecka 24 och till 5/6% två mån efter förlossningen	Högt Stor svensk studie. Relevant för svenska förhållanden

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.5.3 fortsättning

Författare År Referens Land	Studiedesign	Population	Syftet
Georgsson Öhman 2006 [25] Sverige	Kvalitativ Intervju x 3. Metoden inte namn- given men sannolikt latent innehållsanlys	24 gravida kvinnor med positivt screen- ingtest	Att studera reaktio- ner på information att kvinnan hade högre risk för en kromosomrub- bning efter NT
Kaiser 2004 [31] Kanada	Enkät vid 3 tillfällen ("baseline", efter grupprådgivning, efter individuell risk- rådgivning) STAI	123 gravida >35 år	Att undersöka psy- kologiska reaktioner i samband med genetisk grupprådgivning och åtföljande individuell diskussion om risker
Mitchell 2004 [34] Kanada	Intervjuer Innehållsanlys	42 kvinnor efter ovän- tad negativa besked efter ultraljud	Att kartlägga kvinnors reaktioner vid ovän- tade fynd, deras syn på avslöjandet och på att se det skadade fostret
Sjögren 1988 [43] Sverige	Frågeformulär Intervjuer med en fjärdedel av kvinnorna. Del av en större studie	211 kvinnor som genomgått foster- vattenprov eller CVS	Att beskriva mor-barn "attachment" efter fosterdiagnostik med normala fynd, kvinnans tanke om sitt blivande barn i relation till fosterdiagnostik och se om tidpunkten för diagnostik (1:a eller 2:a trimester) påverkade detta

Test	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentarer
Ultraljud med NT	Oro	De reagerade med att "hålla upp" graviditeten tills kromosomtestet var klart (4 fall av DS, alla avbröts. 20 hade falskt positivt test). 2 mån efter förlossningen kunde 18 tänka sig samma procedur igen, men en hade fortfarande oro och en ångrade att hon deltagit	Medelhögt Relevant för svenska förhållanden
Ultraljud med NT	Oro	Det var ingen skillnad i oro efter grupprådgivning. Efter den individuella riskrådgivningen sjönk oron. "Uptake" för invasivt test var ändå 78%	Medelhögt Nya sätt att informera. Relevant för svenska förhållanden
Ultraljud	Oro	Olika reaktioner hos kvinnan beskrivs. Flera misstag vid avslöjandet beskrivs	Högt Relevant för svenska förhållanden
Fostervattenprov Moderkaksprov (CVS)	"Attachment" till blivande barnet och förändring under graviditeten	Många kvinnor (73%) angav att de tänkte mindre på sitt blivande barn i väntan på testresultaten. Pga den högra missfallsrisken (på 1980-talet) var det inte möjligt att se vilken metod kvinnor föredrog	Medelhögt Av äldre datum, viss relevans idag

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3.5.3 fortsättning

Författare År Referens Land	Studiedesign	Population	Syftet
Sjögren 1990 [44] Sverige	Enkät	Gravida som genomgått diagnostiskt test: 38 pga oro, 27 pga hög risk, 144 pga ålder (>37 år)	Att undersöka oro och ångest hos kvinnor som genomgår diagnostiskt test pga olika orsaker

CVS = Moderkaksprov (chorionic villus sampling); DS = Downs syndrom;
NT = Nackupplärningstest; STAI = State and trait anxiety inventory;
UL = Ultraljud

Test	Resultatmått	Resultat	Bevisvärde Kommentar
Fostervattenprov Moderkaksprov	Oro, ångest	Den största oron fanns i högriskgruppen. De i "oros"-gruppen var mest påverkade i det dagliga livet. Ett testresultat som gav en lågrisk upplevdes lika lugnande i alla 3 grupperna	Medelhögt Svensk studie av äldre datum men viss relevans även idag

Referenser

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Report of the working party on biochemical markers and the detection of Down's syndrome. London: RCOG Press; 1993.
2. SBU. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1998. SBU-rapport nr 139.
3. Tidig fosterdiagnostik – Konsensusuttalande; Konsensuskonferens 10–12 okt 2001 i samverkan mellan Landstingsförbundet, Socialstyrelsen och Vetenskapsrådet; ISBN 91-7307-004-1. Vetenskapsrådet, Stockholm; 2001.
4. Baillie C. Lay explanations of positive screening test results and their psychological consequences. Diss. Leeds University; 1997.
5. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics: Oxford University Press; 5th ed. 2001, p 12.
6. Bekker HL, Hewison J, Thornton JG. Applying decision analysis to facilitate informed decision making about prenatal diagnosis for Down syndrome: a randomised controlled trial. *Prenat Diagn* 2004;24: 265-75.
7. Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technol Assess* 2000;4:i-vi, 1-193.
8. Cederholm M. Consequences of amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Diss. Uppsala universitet; 2002.
9. Cederholm M, Axelsson O, Sjoden PO. Women's knowledge, concerns and psychological reactions before undergoing an invasive procedure for prenatal karyotyping. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14: 267-72.
10. Cederholm M, Sjoden PO, Axelsson O. Psychological distress before and after prenatal invasive karyotyping. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:539-45.
11. Crang-Svalenius E. The use of routine ultrasound in pregnancy: with special reference to normal and abnormal foetal growth, information and informed choice and the women's experiences of the prenatal diagnostic aspects. In: Diss. Lunds universitet; 1997.
12. Crang-Svalenius E, Dykes AK, Jorgensen C. Maternal serum screening for Down syndrome – opinions on acceptance from Swedish women. *Scand J Caring Sci* 2003;17:30-4.
13. Crang-Svalenius E, Dykes AK, Jorgensen C. Organized routine ultrasound in the second trimester – one hundred women's experiences. *J Matern Fetal Invest* 1996;6:219-22.
14. Dormandy E, Michie S, Hooper R, Marteau TM. Low uptake of prenatal screening for Down syndrome in minority ethnic groups and socially deprived groups:

- a reflection of women's attitudes or a failure to facilitate informed choices? *Int J Epidemiol* 2005;34:346-52.
15. Dykes AK, Stjernqvist K. The importance of ultrasound to first-time mothers' thoughts about their unborn child. *J Reproduct Infant Psychol* 2001;19:95-104.
16. Ekelin M, Crang-Svalenius E. Midwives' attitudes to and knowledge about a newly introduced foetal screening method. *Scand J Caring Sci* 2004;18:287-93.
17. Ekelin M, Crang-Svalenius E, Dykes AK. A qualitative study of mothers' and fathers' experiences of routine ultrasound examination in Sweden. *Midwifery* 2004;20:335-44.
18. Eurenus K. Second trimester ultrasound screening in pregnancy. Diss. Uppsala universitet; 1997.
19. Eurenus K, Axelsson O, Gallstedt-Fransson I, Sjoden PO. Perception of information, expectations and experiences among women and their partners attending a second-trimester routine ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:86-90.
20. Eurenus K, Axelsson O, Sjoden PO. Pregnancy, ultrasound screening and smoking attitudes. *Gynecol Obstet Invest* 1996;42:73-6.
21. Farsides B, Williams C, Alderson P. Aiming towards "moral equilibrium": health care professionals' views on working within the morally contested field of antenatal screening. *J Med Ethics* 2004;30:505-9.
22. Garcia J, Bricker L, Henderson J, Martin MA, Mugford M, Nielson J, et al. Women's views of pregnancy ultrasound: a systematic review. *Birth* 2002;29:225-50.
23. Georgsson Öhman S. Women's experiences of fetal screening for Down's syndrome by means of an early ultrasound examination. Diss. Karolinska Institutet. Stockholm; 2005.
24. Georgsson Öhman S, Saltvedt S, Grunewald C, Waldenstrom U. Does fetal screening affect women's worries about the health of their baby? A randomized controlled trial of ultrasound screening for Down's syndrome versus routine ultrasound screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:634-40.
25. Georgsson Öhman S, Saltvedt S, Waldenstrom U, Grunewald C, Olin-Lauritzen S. Pregnant women's responses to information about an increased risk of carrying a baby with Down Syndrome. *Birth*, accepted for publication; 2006.
26. Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, Cuckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004;8:iii, ix-x, 1-109.
27. Homer J, Bhatt S, Huang B, Thangavelu M. Residual risk for cytogenetic abnormalities after prenatal diagnosis by interphase fluorescence in situ hybridization (FISH). *Prenat Diagn* 2003;23:566-71.
28. Jaques AM, Bell RJ, Watson L, Halliday JL. People who influence women's

- decisions and preferred sources of information about prenatal testing for birth defects. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:233-8.
29. Jepson RG, Forbes CA, Sowden AJ, Lewis RA. Increasing informed uptake and non-uptake of screening: evidence from a systematic review. *Health Expect* 2001;4:116-26.
30. Jørgensen C. Pre- and postnatal ultrasound diagnosis and maternal psychological reactions. Diss. Lunds universitet; 1985.
31. Kaiser AS, Ferris LE, Katz R, Pastuszak A, Llewellyn-Thomas H, Johnson JA, et al. Psychological responses to prenatal NTS counseling and the uptake of invasive testing in women of advanced maternal age. *Patient Educ Couns* 2004;54:45-53.
32. Kieler H. Effects and possible side effects of routine ultrasound scanning in pregnancy. Diss. Uppsala universitet; 1997.
33. Marteau TM, Saidi G, Goodburn S, Lawton J, Michie S, Bobrow M. Numbers or words? A randomized controlled trial of presenting screen negative results to pregnant women. *Prenat Diagn* 2000;20:714-8.
34. Mitchell LM. Women's experiences of unexpected ultrasound findings. *J Midwifery Womens Health* 2004;49:228-34.
35. Mulvey S, Zachariah R, McIlwaine K, Wallace EM. Do women prefer to have screening tests for Down syndrome that have the lowest screen-positive rate or the highest detection rate? *Prenat Diagn* 2003;23:828-32.
36. Nikkilä A. Ultrasound screening for fetal anomalies. Diss. Lunds universitet; 2006.
37. Pilnick AM, Fraser DM, James DK. Presenting and discussing nuchal translucency screening for fetal abnormality in the UK. *Midwifery* 2004;20:82-93.
38. Reading AE, Sledmere CM, Campbell CM, Mooney R, Cox D, Chudleigh P, et al. The psychological effects on the mother of real time ultrasound in antenatal clinics. *Br J Radiol* 1981;54:546.
39. Rowe RE, Garcia J, Davidson LL. Social and ethnic inequalities in the offer and uptake of prenatal screening and diagnosis in the UK: a systematic review. *Public Health* 2004;118:177-89.
40. Saltvedt S. Prenatal diagnosis in routine antenatal care: A randomised controlled trial. Diss. Karolinska Institutet, Stockholm; 2005.
41. Sjögren B. Upplevelser av fosterdiagnostik: en studie av 211 kvinnor som undersöktes med amniocentes eller chorionvillibiopsi. Diss. Karolinska Institutet, Stockholm; 1989.
42. Sjögren B, Marsk L. Information on prenatal diagnosis at the antenatal clinic. The women's experiences. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:35-40.
43. Sjögren B, Uddenberg N. Prenatal diagnosis and maternal attachment to the

- child-to-be. A prospective study of 211 women undergoing prenatal diagnosis with amniocentesis or chorionic villus biopsy. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1988;9: 73-87.
44. Sjögren B, Uddenberg N. Prenatal diagnosis for psychological reasons: comparison with other indications, advanced maternal age and known genetic risk. *Prenat Diagn* 1990;10:111-20.
45. Smith RP, Titmarsh S, Overton TG. Improving patients' knowledge of the fetal anomaly scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:740-4.
46. van den Berg M, Timmermans DR, Ten Kate LP, van Vugt JM, van der Wal G. Are pregnant women making informed choices about prenatal screening? *Genet Med* 2005;7:332-8.
47. Williams C, Alderson P, Farsides B. Dilemmas encountered by health practitioners offering nuchal translucency screening: a qualitative case study. *Prenat Diagn* 2002;22:216-20.
48. Williams C, Alderson P, Farsides B. What constitutes "balanced" information in the practitioners' portrayals of Down's syndrome? *Midwifery* 2002;18:230-7.

3.6 Kvalitetssäkring

Slutsatser

Enligt Socialstyrelsens föreskrifter SOSFS 2005:12 ”Ledningssystem för kvalitet och patientsäkerhet i hälso- och sjukvården”, 4:e kapitlet, §2 ska ledningssystemen inom sjukvården säkerställa att det finns rutiner för hur nya metoder för diagnostik, vård och behandling provas ut och introduceras, hur fastställda metoder ska tillämpas, följas upp, vid behov revideras samt vilka åtgärder som ska vidtas vid behov av förändringar. Kvalitetssäkring är således av grundläggande betydelse för all verksamhet inom fosterdiagnostik, såväl vad gäller enskilda metoder som verksamhetens organisation.

Eftersom det saknas vetenskapligt underlag för evidensbaserade slutsatser utifrån SBU:s kriterier innehåller denna rapport en diskussion kring kvalitetssäkring utgående från aspekter såsom patientsäkerhet, prestanda, utbildning och resursutnyttjande. Följande slutsatser bygger på en sammanställning av kunskap och erfarenhet från tillgänglig litteratur samt från nationella och internationella rekommendationer och riktlinjer.

- Kvalitetssäkring är en integrerad del av all fosterdiagnostisk verksamhet och omfattar såväl de ingående enskilda momenten och metoderna, som hela det samlade diagnostiska systemet som erbjuds de blivande föräldrarna. Vid införande av nya metoder för fosterdiagnostik är det nödvändigt redan från början att etablera en organisation och regler för kvalitetskontroll.
- För att vara effektiv kan kvalitetskontrollen med fördel utnyttja elektroniska databaser med registrering av diagnostiska åtgärder och deras resultat. Uppgifter i de lokala registren kan följas upp mot data om graviditetsutfallet i regionala eller nationella register. Det är viktigt att registerdata på alla nivåer valideras och datakvaliteten kontrolleras med jämna mellanrum.

- Kvalitetssäkringen omfattar också krav på nödvändig utbildning, tillräckligt antal undersökningar per undersökare och, i vissa fall av särskilt komplicerade undersökningar (t ex nackuppklaringsmätningar), även certifiering av operatörer.
- Exakt datering av graviditet är en förutsättning för effektiv fosterdiagnostik. Svensk Förenings för obstetrik och gynekologi (SFOG) arbetsgrupp för ultraljudsdiagnostik har fastställt hur precisionen i ultraljudsdateringen av graviditeter kontrolleras för enskilda undersökare.
- Det är nödvändigt att kontinuerligt följa kvaliteten på nackuppklaringsmätningar i slutet på första trimestern av graviditeten, både på ultraljudscenter- och undersökarnivå. Den bästa metoden tycks vara en kontinuerlig kontroll av fördelningen av nackuppklarning (MoM-värden) i relation till referensmedianvärden. Denna kontroll kan lämpligen kompletteras med expertgranskning av slumpvist valda ultraljudsbilder på individnivå med återföring av resultaten. För närvarande finns konsensus om och bevis från flera studier för att det kvalitetskontrollsystem som utarbetats av Fetal Medicine Foundation i London, Storbritannien, bäst uppfyller de ovan nämnda kraven.
- En kontinuerlig kontroll av sensitiviteten liksom frekvensen av falskt positiva fynd är nödvändig i en verksamhet som syftar till att diagnostisera kromosomavvikelser.
- Ultraljudsdiagnostik av missbildningar både i tidig och sen graviditet förutsätter en uppföljning av graviditetsutfallet och möjlighet till jämförelse med data över graviditetsutfall i regionala och nationella register. Användning av checklistor, inrättande av lokala register och förbättrad bilddokumentation är viktiga moment i kvalitetsarbetet. Åtgärder behöver vidtas för att förbättra tillgången till perinatalpatologisk expertis för att säkra den morfologiska kvalitetskontrollen av ultraljudsdiagnostiken.

- En kontinuerlig uppföljning av graviditetsutfallet efter alla invasiva diagnostiska ingrepp är en nödvändig förutsättning för denna verksamhet.
- Resultat och processer ingående i de använda kvalitetssäkringssystemen kräver kontroller med jämna mellanrum.
- Vid utformningen av kvalitetssäkringssystemet bör en avvägning ske mellan värdet av den säkerhetsvinst (riskreduktion) som uppnås och de kostnadsmissiga konsekvenserna (kvalitetsbristkostnader och kostnader för alternativa sätt att förbättra kvaliteten).

Bakgrund

Frågor beträffande patientsäkerhet har under det gångna decenniet kommit i fokus av professionens, myndigheternas och allmänhetens intresse. Patientsäkerhet omfattar i hög grad kvalitetssäkring av diagnostiska och terapeutiska metoder som används i klinisk praxis. Vid införande av nya metoder i kliniskt bruk är det en förutsättning att metoderna är väl utvärderade och evidensbaserade, att tillräckliga resurser är säkrade inklusive uppbyggnad av nödvändig organisation och utbildning av användare. Endast på det sättet kan metodernas potential optimalt utnyttjas. Inte sällan skiljer sig de kliniska resultaten vid rutin-användning av diagnostiska metoder från resultaten som rapporterats från vetenskapliga studier, i vilka metoderna applicerades under strikt kontrollerade omständigheter. För att minimera risken för suboptimal funktion av den enskilda metoden eller av hela diagnostiska systemet, är det nödvändigt med kontinuerlig kvalitetskontroll, som kan utföras på olika sätt, t ex genom kontinuerlig eller periodvis återkommande revision (audit) med återförande av resultat till användare. Det är viktigt att redan vid införandet av en ny metod fastställa kvalitetssäkringsregler och frigöra resurser för nödvändiga funktioner inklusive inrättande av tjänster, utarbetande av dokumentationssystem och skapande av register.

Inom fosterdiagnostik som erbjuds till delar av eller hela den gravida populationen är det viktigt att säkra kvaliteten av alla delmoment ingående i det diagnostiska systemet, t ex information till patienter, ultraljudsdiagnostik, biokemiska tester, invasiva åtgärder, cytogenetisk analys, och återföring av testresultat till de gravida kvinnorna. Dessutom bör även prestanda av hela systemet utvärderas med jämna mellanrum. I tillägg är det nödvändigt att följa upp kvaliteten av själva kvalitetssäkrings-systemet [35].

Frågeställningar

- Vilka kvalitetssäkringsmetoder används inom tidig fosterdiagnostik?
- Är dessa metoder prospektivt utvärderade?
- Vilka praktiska erfarenheter finns från kvalitetssäkring av fosterdiagnostik?

Metod

Litteratursökning genomfördes som beskrivet i Kapitel 2. I tillägg används referenslistor från flera översiktsartiklar.

Dagens biokemiska och genetiska laboratorier är i de flesta fall certifierade respektive ackrediterade och följer internationella kvalitetsnormer. Därför kommer inte kvalitetssäkring av biokemisk serumscreening och cytogenetiska analyser beskrivas i detta avsnitt som fokuserar på kvalitetssäkring av ultraljudsbaserade undersökningsmetoder och invasiva ingrepp. Uppföljning av kvaliteten på patientinformationen och granskning av patienternas tillfredsställelse beskrivs i Kapitel 3.5 Etiska, sociala och psykologiska aspekter.

Korrekt ultraljudsdatering av graviditeter grundad på mätningar av fostrets sitthöjd ("crown-rump-length", CRL) är en absolut förutsättning för bedömning av resultat från serumscreening respektive mätningar av fostrets nackuppkläring och näsben. Mätning av CRL är i hög grad operatörsberoende (dvs beroende av vem som mäter) och måste kvalitetssäkras.

Mätmetoden och dess pålitlighet beskrevs i detalj i SBU-rapporten om rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet [33]. Rekommendationer för kvalitetskontroll av ultraljudsdateringen publicerades av SFOG:s arbetsgrupp för ultraljudsdiagnostik [38]. Eftersom inga nya data av större vetenskapligt värde har tillkommit beträffande kvalitets-säkring av ultraljudsdateringen, hänvisas till de tidigare rapporterna.

Resultat

Litteratursökningen gav 32 originalartiklar och 12 artiklar lokaliserades med hjälp av referenslistor i artiklarna. Inga systematiska översikter har hittats. Originalartiklarna uppfyllde inte förutsättningar för användning av QUADAS-verktyget. Fyra artiklar beskriver prospektiva studier – dessa utvärderar reproducerbarheten av nackuppklärningsmätningar och effekten av användarnas utbildning och träning (Tabell 3.6.2) [4,20,25,26]. Artiklarna är deskriptiva och kan endast svårligen bedömas med hänsyn till bevisvärdet. En artikel utvärderade två metoder för kvalitets-säkring av nackuppklärningsmätningar [48].

Nedanstående är således en kunskapssammanställning baserad på tillgänglig litteratur samt nationella och internationella rekommendationer och riktlinjer, utan utvärdering av de ingående artiklarnas bevisvärde.

Ultraljud

Mätning av nackuppklärnning

Ultraljudsmätning av fostrets nackuppklärnning i första trimestern av graviditeten är en relativt komplicerad undersökning som kräver högkvalitativ ultraljudsutrustning och välutbildade undersökare. Det är allmänt accepterat att bra kvalitet av nackuppklärnning kan uppnås endast genom användning av enhetlig teknik och systematisk kvalitetskontroll [44].

Anskaffning av ultraljudsapparat som uppfyller de ställda kraven (Tabell 3.6.1), liksom systematiskt underhåll och kalibrering av apparaturen är nödvändiga förutsättningar för bra undersökningskvalitet [19,29,41].

Tabell 3.6.1 Tekniska krav på ultraljudsapparatur för nackuppkklaringsmätningar (enligt referenserna [18,21]).

-
- Hög upplösning (minst 5 MHz ultraljudsfrekvens)
-
- Lagring av rörliga sekvenser ("cine-loop")
-
- Möjlighet till bildförstoring "on-line" ("on-line zoom")
-
- Exakta markörer (korsformade)
-
- Markörsteg 0,1 mm
-

De kliniska resultaten av nackuppkklaringsmätningar är helt beroende av användarnas kunskap, skicklighet och noggrannhet [4]. En systematisk utbildning och kontinuerlig kontroll av individuella resultat är därför nödvändig. Den engelska organisationen Fetal Medicine Foundation (FMF) har satt upp ett system och riktlinjer för utbildning och kontroll av nackuppkklaringsmätningar [47]. FMF:s system visade sig fungera väl i praxis [39,40] och har applicerats vid införande av nackuppkklaringscreening i flera länder, t ex Tyskland [19], Danmark [41] och Skottland [29]. FMF-utbildning, som resulterar i certifiering av nackuppkklaringsundersökare, består av en kurs omfattande både teoretisk undervisning och praktiska instruktioner, och av en uppföljning av den individuella undersökningstekniken. Uppföljningen görs i form av en loggbok och central bedömning av 50 ultraljudsbilder av nackuppkklaringsmätningar med återföring av bedömningen [22,47]. Nyligen har FMF-utbildning ändrats till att omfatta en teoretisk kurs med skriftlig examen, egen praktisk träning och insändning av 10 ultraljudsbilder av nackuppkklaringsmätningar till FMF. Därefter insändes 5 bilder per år till FMF och undersökaren informeras om bedömningen [47]. Tidigare har Snijders och medarbetare föreslagit att avsluta träningsperioden med en granskning av videoinspelning av nackuppkklaringsundersökning [40].

Ultraljudsoperatören måste kunna mäta fostrets sitthöjd ("crown-rump-length", CRL) pålitligt och kunna framställa en sagittal projektion av fostrets ryggrad. Nackuppkklaringsmätning är betraktad som en relativt

komplexerad undersökning, svårare än mätning av CRL. Det är visat att det behövs erfarenhet av minst 80 ultraljudsundersökningar med abdominal ”transducer” respektive 100 undersökningar med vaginal ”transducer” för att uppnå bra resultat av nackuppklärningsmätningen [4]. För att upprätthålla tillfredsställande kvalitet på mätningarna, är det enligt brittiska ”Royal College of Obstetricians and Gynecologists” nödvändigt att utföra fosterundersökningar motsvarande två ultraljudsmottagningar i veckan [30] eller minimalt 50 nackuppklärningsmätningar per år [45]. I den danska Sundhedsstyrelsens rapport rekommenderas att inte göra nackuppklärningsundersökningar vid centra som har mindre underlag än 1 000 förlossningar per år [41].

Mätningar av fostrets nackuppklärningsmått måste ha en bra reproducerbarhet – resultaten från studier sammanställda i Tabell 3.6.2 visar att skillnader mellan olika undersökare i 95 procent av fallen inte överstiger 0,41–0,88 mm. För en och samma undersökare är motsvarande siffror 0,22–0,70 mm.

I flera studier har det observerats att ultraljudsoperatören har tendens att efter certifieringen etablera en egen teknik [40] och att medianen av ”multiples of the median” (MoM) av nackuppklärningsmätningar för den individuella undersökaren har tendens att förändras över tiden, ”att glida” [48]. Därför är det viktigt att kvalitetskontroll utförs kontinuerligt på individnivå. Flera metoder har föreslagits för kontinuerlig kvalitetskontroll av nackuppklärningsmätningar:

1. Poängsättning (”scoring”) av ultraljudsbilder.
2. Kontinuerlig utvärdering av fördelningen av nackuppklärningsmätningar uttryckt som MoM.
3. Kombination av nackuppklärnings MoM-kontroller med granskning av slumpvist valda nackuppklärningsbilder.
4. Övervakning av sensitiviteten för Downs syndrom, samt frekvensen av falskt positiva fynd (och frekvensen av invasiva ingrepp).

Tabell 3.6.2 Reproducerbarhet av ultraljudsmätningar av fostrets nackuppklarning.

Författare År Referens Land	Antal undersökare/ patienter/ mätningar	Intraobservatör reproducerbarhet ("repeatability coefficient")
Pandya 1995 [26] Storbritannien	4/200/1 200	±0,54 mm (±0,32 för medelvärde av 2 mätningar)
Braithwaite 1996 [4] Storbritannien	1/883/1 766 abdominellt ultraljud 1/300/600 vaginalt ultraljud	±0,40 mm ±0,24 mm
Pajkrt 2000 [25] Nederländerna	9/161/966	±0,70 mm
Newey 2003 [20] Storbritannien	13/50 bilder/1 950	±0,22 mm

Alla inkluderade patienter hade graviditetsålder 10–14 veckor.
Artiklarnas karaktär tillät inte bevisvärdering.

Kommentar till punkt 1: "Scoring" av ultraljudsbilder av nackuppklarning introducerades av Herman och medarbetare och omfattade tre större (0–2 poäng för varje) och tre mindre (0–1 poäng) kriteriekategorier [9]. De större kriterierna omfattade projektion/sektion, markörsplacering och hudlinje, de mindre förstoring, fosterhinna och huvudposition. I den första studien av Herman och medarbetare bedömdes 5,7 procent av 105 undersökningar som oacceptabla [9]. Applikationen av "scoring"-systemet som pågående revision medförde klar förbättring av bildkvaliteten hos tre undersökare över tre efterföljande tidsperioder [10]. Wöjdemann och medarbetare har använt två modifierade "scoring"-system på 242 respektive 100 konsekutiva nackuppklaringsundersökningar [48]. De fann att "scoring"-metoden visade dålig reproducerbarhet och konkluderade att för

Interobservatör reproducerbarhet (repeatability coefficient)	Kommentarer
±0,62 mm (±0,44 för medelvärde av 2 mätningar) ±0,58 mm (mätning i frysta bilder)	Reproducerbarheten var oberoende av nackuppklaringsvärdet
– –	"Intraclass" korrelationskoefficient: 93,3% "Interclass" korrelationskoefficient: 97,2%
±0,88 mm	"Intraclass" korrelationskoefficient erfarna operatörer: 83–95% "Interclass" korrelationskoefficient oerfarna operatörer: 47–83%
±0,41 mm	PC-baserad virtuell ultraljudsapparat

kontinuerlig kvalitetskontroll av nackuppklaringsmätningar utförda av välutbildade operatörer är övervakning av MoM-fördelningen att föredra. Snijders och medarbetare applicerade Hermans "scoring"-system för kvalitetskontroll i pågående studie vid fem centra i Nordamerika (BUN-studie) [40]. De fann att total-"score" inte var särskilt informativt och att man istället för bedömning av enskilda karakteristika i varje bild bör använda kvalitativ bedömning av flera bilder från samma undersökare. En viktig erfarenhet var att en skriftlig återföring av utvärderingsresultaten inte var tillräcklig; det krävdes en extensiv individuell diskussion med varje undersökare för att åstadkomma förbättring i bildkvaliteten. För kontinuerlig revision ansåg författarna kontrollen av MoM-fördelning vara bäst lämpad.

Kommentar till punkt 2: *Fördelning av nackuppkläring MoM* i förhållande till referensfördelningen av nackuppklärningsmedianvärden, antingen den som etablerades av FMF [39] eller den som utarbetades på egna stora material [49]. Metoden, som kan användas för kontroll av undersökningskvalitet både på center- och individnivå, har med gott resultat applicerats i stora studier, t ex i Skottland [6], Danmark [49] och Sverige [32].

Kommentar till punkt 3: Löpande kvalitetskontroll av nackuppklärningscreeningen med hjälp av *kombinationen som omfattar övervakning av nackuppkläring MoM-distributionen och granskning av slumpvist urval av bilder* rekommenderas av FMF [21] och har implementerats i det danska systemet för fosterdiagnostik [41].

Kommentar till punkt 4: För *övervakning av sensitiviteten för Downs syndrom och frekvensen av falskt positiva fynd* är det nödvändigt att säkra en mycket hög grad av uppföljning av graviditetsutfallet. Detta kan uppnås genom inrättande av lokala/regionala register och samkörning med andra större register, t ex nationella register över resultat av cyto-genetiska undersökningar.

Mätning av fostrets näsben

Ultraljudsundersökning av fostrets näsben, i likhet med nackuppklärningsundersökning, kräver hög precision och noggrannhet av undersökaren. I en studie av 15 operatörer visade man att det behövs i medeltal 80 undersökningar under handledning (variationsvidd 40–120) för att behärska undersökningen av näsbenet [5]. När erfarna undersökare utför mätningar av näsbenet, förlänger inte detta tiden för hela undersökningen och reproducerbarheten är god ("repeatability coefficient" 0,08 mm både vid intra- och interobservatörsanalys) [14]. Två andra studier har inte rapporterat lika goda erfarenheter. I en fransk studie granskade tre erfarna undersökare videoinspelningar av 1 040 foster [36]. I 8 procent av undersökningarna var bilderna inte bedömbara och i resten var reproducerbarheten endast måttlig med "kappa-värden" mellan 0,26 och 0,55. Malone och medarbetare applicerade mätningar av fostrets näsben i en multicenter studie med 15 deltagande centra [17]. Av 6 324 undersökta

foster rapporterades ultraljudsbilden av fostrets näsben som inte bedömbär i 24 procent.

Diagnostik av strukturella missbildningar

De publicerade resultaten beträffande ultraljudsdiagnostik av fostermissbildningar visar en stor spridning beroende på bakgrundspopulation, använd ultraljudsteknik, undersökarnas kompetens, definition av missbildningsdiagnoser och noggrannhet i uppföljningen. De rapporterade sensitivitetvärden skiljer sig beroende på om studien utgick från sjukhus-, region- eller landsbaserade populationer. Stora skillnader finns beträffande både den övergripande sensitiviteten (6–85 procent) och sensitiviteten för missbildningar i de olika organsystemen (t ex centrala nervsystemet: 80 procent ryggmärgsbråck – 100 procent anencefali, 100 procent bukväggsdefekter, 1,5–26 procent hjärta) [33]. Resultaten är som regel i direkt proportion till nivån av expertisen [2]. En prospektiv insamling av data från flera europeiska länder bekräftade erfarenheten att resultaten oftast är sämre vid undersökningar som utförs som en del av rutinmödravård vid många centra [8,26] än vid undersökningar koncentrerade till ett centrum med systematisk träning av undersökare och uppföljning av resultat [13]. I vissa länder ställer de professionella organisationerna krav som måste uppfyllas för att undersökare ska få bedriva viss verksamhet inom fosterdiagnostiken – t ex i Ungern måste obstetrikerna varje år förnya sina certifikat för att få bedriva missbildningsdiagnostik [42].

Kvalitetskontroll av missbildningsdiagnostiken bygger oftast på retrospektiva analyser av graviditetsutfall hos patienter som genomgick ultraljudsundersökning [24,27,28]. Fortfarande har endast få centra databaser för prospektiv registrering av alla ultraljudsundersökningar som möjliggör en uppföljning med hjälp av centrala register över graviditetsutfall. Det är visat att återföring av resultat från patologiskt anatomiska undersökningar till ultraljudsoperatörer både i de sant positiva och falskt negativa fallen leder till förbättring av diagnostikstandarden [12]. Eftersom de diagnostiserade utvecklingsavvikelserna oftast är sällsynta, bör register av ultraljudsdiagnoser föras både på lokal, regional och nationell nivå.

En förutsättning för en effektiv kvalitetskontroll av missbildningsdiagnostiken är tillgång till register av missbildningar hos foster och barn diagnostiserade antingen kliniskt postnatalet eller vid obduktion av aborterade eller intrauterint döda foster, och avlidna barn. Ett sådant register finns i norra England sedan 1985 (NorCAS – Northern Region Congenital Abnormality Survey) [34]. NorCAS-registret är ett utmärkt instrument för revision av missbildningsdiagnostiken [7] och för uppföljning av träningsprogram för obstetriska ultraljudsspecialister, t ex i fetal ekokardiografi [11].

En viktig del av kvalitetssäkringen av ultraljudsdiagnostiken är dokumentation av alla undersökningar och arkivering av remissvar, mätresultat och bilder [1,31]. I den tyska ultraljudsorganisationens DEGUM:s riktlinjer finns en lista över 16 ultraljudsprojektioner som ska sparas som bildokumentation vid 18–22 graviditetsveckors rutinundersökningar [18]. Liknande rutiner finns i andra länder, t ex i USA där obstetriska undersökningar ofta görs av radiologer. Arkivering av ultraljudsbilder från alla rutinundersökningar möjliggör uppföljning av fall med falskt negativ ultraljudsdiagnos.

Invasiva ingrepp

Fosterdiagnostik resulterar i många fall (typiskt i 5–10 procent) i invasiva ingrepp för erhållande av material för cytogenetiska undersökningar. Dessa ingrepp är förenade med en liten ökning av missfallsrisken (för detaljer se Kapitel 3.3.2 om invasiv diagnostik), varför en kvalitetskontroll av den invasiva fosterdiagnostiken är nödvändig. En stor dansk randomiserad studie har visat att det inte finns några skillnader i missfallsrisken mellan amniocentes (fostervattenprov) och korionvillibiopsi (CVS, moderkaksprov), om dessa utförs av erfarna operatörer [43]. Uppgifter varierar om hur viktig operatörens erfarenhet är för utfallet [15,50].

Både amniocentes och CVS är etablerade procedurer sedan många år, vilket troligen förklarar varför det inte finns några nyare publikationer om kvalitetssäkring av invasiva ingrepp. I ett arbete från 1990 beskrevs revision av 469 amniocenteser utförda på ett centralsjukhus i England [46]. Genomgången av patientjournaler gjordes manuellt och visade

resultat jämförbara med uppgifter i litteraturen (t ex missfallsfrekvens 2,7 procent). Författarna kom till en överraskande konklusion, nämligen att kontinuerlig revision av amniocenteser för den enskilde operatören inte är nödvändig. Detta för att den manuella revisionsmetoden är mycket arbetsam och kostsam. De medger dock att situationen vore annorlunda om en datoriserad registrering av alla amniocenteser funnits som skulle möjliggöra jämförelser med data om graviditetsutfallet i ett centralregister.

I en studie från USA applicerades kvalitetskontroll som en modell för kontinuerlig förbättring av resultat vid 1 000 CVS [3]. Information insamlades inom en månad efter ingreppet både från patienten och hennes läkare (data åtkomliga i 98,5 procent), och senare registrerades också uppgifter om graviditetsutfallet (i 93 procent). Insamlade data och teamets erfarenheter analyserades och diskuterades var tredje månad. Detta system resulterade i kontinuerlig förbättring av resultat över tiden och en tydlig inlärningskurva demonstrerades med förbättring för varje 100 ingrepp.

Diskussion

Behovet av kvalitetssäkring av fosterdiagnostiken i alla dess delar och som helhet tycks vara odiskutabelt. Endast genom en effektiv kvalitetskontroll/revision med återförande av resultat till det enskilda centret och undersökaren, är det möjligt att garantera ett välfungerande system för fosterdiagnostik och samtidigt begränsa de möjliga negativa effekterna (hög frekvens av falskt positiva fynd, låg sensitivitet, hög komplikationsfrekvens efter invasiva ingrepp, höga kostnader). Principer och regler för kvalitetskontroll bör fastställas samt resurser skapas vid införandet av nya fosterdiagnostiska metoder. Den moderna informationsteknologin ger goda förutsättningar för utformning av effektiva kvalitetssäkringssystem i form av lokala, regionala och nationella register. Det är viktigt att validera data i dessa register och med jämna mellanrum utvärdera hur själva kvalitetskontrollen fungerar.

När det gäller fosterdiagnostiska metoder som är relativt komplicerade och kräver speciell expertis, t ex mätning av nackuppkläring, kan certi-

fiering av undersökare vara aktuell. Inom professionen, både i Sverige och utomlands, har detta generellt accepterats för undersökningar av nackuppkläring. Utbildningen och examinationen, som sattes upp av Fetal Medicine Foundation (FMF) i London, utnyttjas av många länder. Kvaliteten på nackuppklärningsmätningar, även om de utförs av certifierade undersökare, måste kontinuerligt kontrolleras, då det finns tendens till ”drift”, glidning i resultaten [48]. Det tycks finnas en konsensus om att kontinuerlig kontroll av MoM-fördelningen med expertgranskning av slumpvis valda bilder på den individuella undersökarens nivå är den bästa metoden för revision av nackuppkläring undersökningar [16,29]. Även för detta ändamål har FMF-systemet och mjukvara med fördel använts både i studier [32] och i klinisk praxis, t ex vid generellt erbjudande av nackuppklärningsdiagnostik i Danmark (Karin Sundberg, personligt meddelande).

Ultraljudsdiagnostik av fostermissbildningar kräver särskild utbildning av operatörer, tillräckligt antal undersökningar per år, användning av checklistor, och resultatuppföljning [33]. Uppföljningen bör ske både på lokal och regional/nationell nivå och nya register för kvalitetssäkring av fosterdiagnostiken bör inrättas. Ett exempel på sådant register finns i södra Sverige där under åtta års tid misstänkta ultraljudsdiagnoser har rapporterats på frivillig basis till ett register vid Tornblad-institutet i Lund. Den primära rapporten skickades in i direkt anslutning till undersökningen och en andra rapport av graviditetsutfallet sändes in efter förlösningen eller aborten. Detta möjliggör regionala sammanställningar över kvaliteten av missbildningsdiagnostiken [23]. För närvarande är ett motsvarande elektroniskt system för kvalitetskontroll av fosterdiagnostik under uppbyggnad: under 2006 introduceras ett internetbaserat register över misstänkta missbildningsdiagnoser och kromosomavvikelser och detta register kommer att sammankopplas med det regionala perinatalregistret (Perinatal Revision Syd) samt med nationella register med uppgifter om diagnostiserade avvikelser (Karin Källén, personligt meddelande). Återföring av resultat kommer att ske i form av rapporter till varje klinik med lokala data och jämförande data för hela regionen. I Sverige finns sedan 1965 ett nationellt Missbildningsregister med uppgifter om missbildningsdiagnoser hos födda barn. Registret omfattar inte foster med missbildningar som spontanaborteras och intrauterint

döda barn födda före 28 graviditetsveckor. Till Missbildningsregistret är sedan 1999 kopplat ett register över avbrytande av graviditeter pga antenatala fosteravvikelse diagnostiserade under graviditet. I Socialstyrelsens Medicinska Födelseregistret (MFR) finns uppgifter om alla graviditeter och förlossningar i Sverige, inklusive vissa diagnoser av utvecklingsavvikelse diagnostiserade före födelsen. De nationella registren är avsedda i första hand för statistik, analys av trender över tiden och epidemiologiska studier. De är olämpliga för kvalitetssäkring av den perinatale vården och fosterdiagnostik.

I Sverige dokumenteras alla obstetriska undersökningar i text antingen i patientens journal, på ultraljudsremissen och/eller i databasen på ultraljudsavdelningen. Med bild (stillbild eller videoinspelning) dokumenteras som regel endast avvikande fynd [37]. Detta ger ingen möjlighet att följa upp de falskt negativa fynden, dvs de fall där man vid ultraljudsundersökningen inte fann några avvikelser men där barnet vid födelsen visade sig ha någon missbildning. Idag finns det teknik tillgänglig för lagring av digitala bilder och videosekvenser. Genom att spara standardiserade projektioner från alla rutinundersökningar skulle man få möjlighet till förbättrad kvalitetssäkring, utbildning av personal och även studier av naturalförloppet hos vissa typer av utvecklingsavvikelse.

Ett viktigt moment i kvalitetssäkringen av fosterdiagnostik är den patologiskanatomiska uppföljningen av foster efter graviditetsavbrytande pga antenatalt ställd diagnos av fostermissbildning, respektive efter missfall och perinatale dödsfall. Exempel från Trondheim visar, hur viktig en systematisk uppföljning av obduktioner är för ultraljudsverksamheten [13]. Tyvärr är situationen i Sverige otillfredsställande då det för närvarande råder brist på specialister i patologi i allmänhet och experter inom perinatal patologi i synnerhet. Detta i kombination med en återhållsam inställning till obduktioner både bland personalen och bland patienter har lett till att frekvensen av perinatale obduktioner har minskat. Åtgärder behöver vidtas för att ändra denna trend då tillgång till morfologisk undersökning av hög kvalitet är en mycket viktig del av fosterdiagnostiken.

Kvalitetssäkring av invasiva ingrepp i form av uppföljning av graviditetsutfall, särskilt missfall ("fetal loss"), bör vara en naturlig del av den fosterdiagnostiska verksamheten och bör göras på både lokal, regional och nationell nivå.

Kvalitetssäkringen är primärt motiverad av medicinska säkerhetsskäl. Det är emellertid nödvändigt att även anlägga ekonomiska aspekter på kvalitetssäkringsverksamheten. Å ena sidan kan en alltför låg kvalitet medföra kostnader, t ex för att rätta till komplikationer, brister eller andra följder som hade kunnat undvikas. Detta slags kostnader, som beror på dålig kvalitet, *kvalitetsbristkostnader*, kan antas avta med stigande kvalitetsnivå. Att undvika onödiga, icke riskfria, undersökningar kan t ex innebära besparingar. Å andra sidan är preventiva åtgärder, utbildning/kompetensutveckling av personalen, kontroll av utrustningen och systematisk uppföljning av kvaliteten också förenade med kostnader. Kostnaderna för fosterdiagnostiken ökar rimligen då man försöker höja kvaliteten i verksamheten, t ex genom att göra ytterligare test för att få en säkrare diagnos. Dessa så kallade *kvalitetskostnader* ökar med stigande kvalitetsnivå. Kvalitet är alltså inte gratis och det finns inte något enkelt och entydigt samband mellan kvalitet och kostnader.

Kunskapsluckor

- Erfarenheter från kvalitetssäkring av fosterdiagnostik när den används rutinmässigt i större skala i stort sett saknas.
- Jämförande studier av alternativa metoder för kvalitetssäkring av ultraljudsdiagnostik respektive av komplexa system för fosterdiagnostik saknas.
- Det saknas utvärdering av system för rutinmässig kontroll av datakvaliteten i olika register.
- Evidensbaserad kunskap saknas om effektivitet i relation till resursåtgång för olika kvalitetssäkringsmetoder.

Referenser

1. ACOG Practice Bulletin No. 58. Ultrasonography in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:1449-58.
2. Bernaschek G, Stuempflen I, Deutinger J. The influence of the experience of the investigator on the rate of sonographic diagnosis of fetal malformations in Vienna. *Prenat Diagn* 1996;16:807-11.
3. Boehm FH, Salyer SL, Dev VG, Reed GW. Chorionic villus sampling: quality control – a continuous improvement model. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1766-75; discussion 1775-7.
4. Braithwaite JM, Kadir RA, Pepera TA, Morris RW, Thompson PJ, Economides DL. Nuchal translucency measurement: training of potential examiners. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:192-5.
5. Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaidis KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:135-7.
6. Crossley J. Quality assessment of ultrasound nuchal translucency measurements. *Eur J Ultrasound* 2000;11:S19-S20.
7. Dillon E, Walton SM. The antenatal diagnosis of fetal abnormalities: a 10 year audit of influencing factors. *Br J Radiol* 1997;70:341-6.
8. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:446-54.
9. Herman A, Maymon R, Dreazen E, Caspi E, Bukovsky I, Weinraub Z. Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:398-403.
10. Herman A, Dreazen E, Maymon R, Tovbin Y, Bukovsky I, Weinraub Z. Implementation of nuchal translucency image-scoring method during ongoing audit. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:388-92.
11. Hunter S, Heads A, Wyllie J, Robson S. Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the northern region of England: benefits of a training programme for obstetric ultrasonographers. *Heart* 2000;84:294-8.
12. Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Tegnander E, Torp SH. Comparison of prenatal ultrasound and postmortem findings in fetuses and infants with congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:117-26.
13. Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Torp SH. Comparison of prenatal ultrasound and postmortem findings in fetuses and infants with central nervous system anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:246-53.
14. Kanellopoulos V, Katsetos C, Economides DL. Examination of fetal nasal bone and repeatability of measurement in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:131-4.
15. Leschot NJ, Verjaal M, Treffers PE. Risks of midtrimester amniocentesis; as-

- essment in 3000 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:804-7.
16. Malone FD. Nuchal translucency-based Down syndrome screening: barriers to implementation. *Semin Perinatol* 2005; 29:272-6.
17. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Berkowitz RL, et al. FASTER Research Consortium. First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstet Gynecol* 2004;104:1222-8.
18. Merz E, Eichhorn KH, Hansmann M, Meinel K. Quality demands on continuing differential diagnostic sonography in prenatal diagnostics (DEGUM stage II) during the 18th to 22nd weeks of gestation. *Ultraschall Med* 2002;23:11-2.
19. Merz E, Meinel K, Bald R, Bernaschek G, Deutinger J, Eichhorn K, et al. DEGUM Level III recommendation for "follow-up" ultrasound examination (= DEGUM Level II) in the 11–14 week period of pregnancy. *Ultraschall in Med* 2004;25:299-301.
20. Newey VR, Nassiri DK, Bhide A, Thilaganathan B. Nuchal translucency thickness measurement: repeatability using a virtual ultrasound scanner. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:596-601.
21. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.
22. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM. The 11–14 week scan. The diagnosis of fetal abnormalities. Diploma in Fetal Medicine Series. Parthenon Publishing Group, London; 1999.
23. Nikkilä A, Rydhström H, Källén B, Jörgensen C. Ultrasound screening for fetal malformations in Southern Sweden – a population based study. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2006;85:688-93.
24. Olde Scholtenhuis MA, Cohen-Overbeek TE, Offringa M, Barth PG, Stoutenbeek P, Gooskens RH, et al. Audit of prenatal and postnatal diagnosis of isolated open spina bifida in three university hospitals in The Netherlands. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:48-52.
25. Pajkrt E, Mol BW, Boer K, Drogtróp AP, Bossuyt PM, Bilardo CM. Intra- and interoperator repeatability of the nuchal translucency measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15: 297-301.
26. Pandya PP, Altman DG, Brizot ML, Pettersen H, Nicolaides KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:334-7.
27. Queisser-Luft A, Stopfkuchen H, Stolz G, Schlaefer K, Merz E. Prenatal diagnosis of major malformations: quality control of routine ultrasound examinations based on a five-year study of 20,248 newborn fetuses and infants. *Prenat Diagn* 1998;18:567-76.
28. Raupach K, Zimmermann R. [False diagnosis in prenatal sonography – analysis of causes and formulation of conclusions for the quality management of prenatal sonographic diagnostics.]. *Ultraschall Med* 2004;25:438-43.
29. Ritchie K, Boynton J, Bradbury I, Foster L, Iqbal K, Kohli H, et al. Routine ultrasound scanning before 24 weeks of pregnancy. Kap 6.4, s 6-10. HTA Report

5. NHS Quality Improvement Scotland, Glasgow; 2004.
30. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Ultrasound screening for fetal abnormalities: report of the RCOG working party. RCOG Press, London; 1997.
31. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Routine ultrasound screening in pregnancy: protocol, standards and training. RCOG Press, London; 2000.
32. Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Valentin L, Bottinga R, Bui TH, et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: a randomized controlled trial in 39,572 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:537-45.
33. SBU. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1998. SBU-rapport nr 139: (kap 7, s 83-114 respektive kap 11, s 137-151).
34. Scott JE, Renwick M. Northern Region Fetal Abnormality Survey results 1987. *J Pediatr Surg* 1990;25:394-7.
35. Semple DM, Khaled K, Maresh MJ. Monitoring quality of audit in obstetrics and gynaecology. *Qual Health Care* 2000; 9:37-41.
36. Senat MV, Bernard JP, Boulvain M, Ville Y. Intra- and interoperator variability in fetal nasal bone assessment at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:138-41.
37. SFOG Arbets- och Referensgrupp för Ultraljudsdiagnostik: Obstetriskt ultraljud, Rapport nr. 36, 1997. Appendix 3, s 87.
38. SFOG Arbets- och Referensgrupp för Ultraljudsdiagnostik: Obstetriskt ultraljud, Rapport nr. 36, 1997. Appendix 5, s 90-1.
39. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;351:343-6.
40. Snijders RJ, Thom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG, et al. First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:353-9.
41. Sundhedsstyrelsen. Fosterdiagnostik og risikovurdering. Rapport fra en arbejdsgruppe. s. 71, Sundhedsstyrelsen, København, 2003.
42. Szabo I, Csabay L, Toth Z, Torok O, Papp Z. Quality assurance in obstetric and gynecologic ultrasound. The Hungarian model. *Ann N Y Acad Sci* 1998;847:99-102.
43. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary JM, Fowler SE, Grüning K, et al. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992;340:1237-44.
44. Thilaganathan B. First-trimester nuchal translucency and maternal serum biochemical screening for Down's syndrome: a happy union? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:229-30.
45. UK National Screening Committee, 2003; www.nelh.nhs.uk/screening/antenatal.

46. Wiener JJ, Farrow A, Farrow SC. Audit of amniocentesis from a district general hospital: is it worth it? *BMJ* 1990;300:1243-5.
47. www.fetalmedicine.com.
48. Wøjdemann KR, Christiansen M, Sundberg K, Larsen SO, Shalmi A, Tabor A. Quality assessment in prospective nuchal translucency screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:641-4.
49. Wøjdemann KR, Shalmi AC, Christiansen M, Larsen SO, Sundberg K, Brocks V, et al. Improved first-trimester Down syndrome screening performance by lowering the false-positive rate: a prospective study of 9941 low-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:227-33.
50. Young PE, Matson MR, Jones OW. Amniocentesis for antenatal diagnosis. Review of problems and outcomes in a large series. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:495-501.

4. Praxisstudie avseende användandet av tidig fosterdiagnostik

Bakgrund

Praxisundersökningar avseende användandet av ultraljudsundersökning under graviditet har sedan början av 1990-talet genomförts vid flera tillfällen. En enkätstudie genomfördes 1993 i regi av Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG) samt Arbets- och referensgruppen för ultraljudsdiagnostik (Ultra-ARG) [1]. I samband med SBU-projektet ”Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet” genomfördes under år 1996 en enkät i samverkan mellan SBU och Ultra-ARG, och inför den konsensuskonferens som ägde rum under våren 2001 genomfördes ytterligare en enkätstudie i samverkan mellan SBU och SFOG [2,3]. Verksamheten bedömdes då sedan flera år ha en stabil organisation.

Fosterdiagnostik var inte i fokus för någon av de tidigare praxisundersökningarna, men redan i den studie som utfördes i samband med den förra SBU-rapporten framkom att 75 procent av klinikerna då kartlade fosteranatomin vid rutinmässig ultraljudsundersökning (RUL). En av rapportens slutsatser var också att även om fosterdiagnostik inte var en uttalad del av syftet med RUL, så talade det vetenskapliga underlaget för att det borde ingå som en del av den rutinmässigt erbjudna screeningsverksamheten, samt att de etiska, organisatoriska och utbildningsmässiga konsekvenserna i sammanhanget borde utredas.

Sedan dess har fosterdiagnostik sannolikt mer konsekvent införts som en del av RUL vid flertalet av landets kliniker, men mer detaljerad samlad kunskap om hur denna verksamhet bedrivs saknas.

Inom ramen för det nu aktuella projektet ”Metoder för tidig fosterdiagnostik” har projektgruppen i samråd med SFOG bedömt det som angeläget att följa upp hur praxis utvecklats. Syftet har varit att kartlägga

hur tidig fosterdiagnostik bedrivs inom ramen för RUL men även att kartlägga användandet av biokemisk serumscreening och invasiv fosterdiagnostik för kromosomanalys.

Metod

En enkät skickades i oktober 2005 till samtliga kvinnokliniker i Sverige och till privata vårdgivare med mödravård. Enkäten ställdes till verksamhetscheferna som ansvarade för att avsedda uppgifter inhämtades. Svaren skulle avse verksamheten 2004 samt förväntade praxisförändringar under kommande år. Enkäten utformades, med utgångspunkt från tidigare enkäter, av projektgruppen i samarbete med en arbetsgrupp från SFOG. Enkäten validerades genom testning på projektgruppens hemmakliniker och reviderades i enlighet med inkomna synpunkter. Enkäten kunde besvaras via brev eller elektroniskt och laddas ned från SBU:s webbplats. Enkäten skickades gemensamt från SBU och SFOG, information om enkäten hade dessförinnan lämnats vid möten med verksamhetschefgruppen och företrädare för Ultra-ARG.

Enkäten rörde följande områden:

1. Information till blivande föräldrar avseende fosterdiagnostik
 - 2.1 Rutinmässigt ultraljud (RUL)
 - 2.2 Dokumentations- och kvalitetskontroll vid RUL
 - 2.3 Utbildning inom RUL
3. Invasiv fosterdiagnostik.

Uppgifter om användningen av biokemisk serumscreening inhämtades direkt från de laboratorier som utför analyserna (Karolinska sjukhuset, Stockholm samt Rigshospitalet, Köpenhamn) och ingick således inte i enkäten.

Resultat

Enkäten skickades till 58 kliniker/enheter. Efter påminnelse inkom svar från alla kliniker utom en privatläkarmottagning, vilken enligt uppgift sannolikt inte hade någon mödrahälsovårdsverksamhet. Tre svar exkluderades då de aktuella klinikerna/enheterna varken hade förlossning eller mödrahälsovård i sin verksamhet. Resultatet grundas således på 54 kliniker/enheter. För vissa frågor har kliniker/enheter exkluderats beroende på frågans art.

För att möjliggöra jämförelser med tidigare enkäter redovisas resultaten i de flesta fall som proportion av antalet svarande kliniker. Uppdelning av resultaten utifrån storlek på klinik eller annan indelningsgrund har gjorts i några fall där det bedömts som relevant, vilket i förekommande fall anges vid respektive fråga.

Antalet förlossningar per klinik presenteras i Tabell 4.1.

Tabell 4.1 Antal förlossningar per klinik/enhet.

Antal förlossningar	Antal kliniker/enheter
0	9
<1 000	13
1 000–2 000	15
2 000–3 000	9
3 000–5 000	4
>5 000	4

1) Information till blivande föräldrar avseende fosterdiagnostik

Majoriteten av klinikerna angav att inskrivning i mödrahälsovården vanligen ägde rum under graviditetsvecka 10–12. Information om fosterdiagnostik lämnades vid över 80 procent av enheterna vid tidpunkten för inskrivning i mödravården. Fyrtiosju av klinikerna angav att informationen lämnades såväl muntligt som skriftligt.

Den tid som avsattes för information om fosterdiagnostik varierade stort. Drygt hälften av klinikerna angav att cirka 5–10 minuter avsattes medan knappt hälften angav en tidsåtgång från 15–30 minuter. Endast någon enstaka klinik angav mer än 30 minuter. Information om fosterdiagnostik lämnades undantagslöst av barnmorska och/eller läkare, vid cirka hälften av klinikerna av både barnmorska och läkare, i drygt 40 procent av endast barnmorska och vid några få mindre enheter endast av läkare.

Samtliga kliniker utom en angav att det av den lämnade informationen framgick att RUL var frivilligt. Samtliga kliniker informerade om att RUL innebär att missbildningar kan upptäckas, och drygt 60 procent angav att missbildningar aktivt eftersöks. Att fostermissbildningar inte säkert kan uteslutas vid RUL angavs av drygt 90 procent av klinikerna.

SBU:s patientskrift ”Rutinmässigt ultraljud under graviditet – frågor och svar” användes av två tredjedelar av klinikerna. Av dessa använde två tredjedelar skriften för alla blivande föräldrar, övriga endast för vissa grupper.

2.1) Rutinmässigt ultraljud (RUL)

Tidpunkt för erbjudande om RUL presenteras i Tabell 4.2.

Tabell 4.2 Tidpunkt för erbjudande om rutinmässig ultraljudsundersökning.

Tidpunkt för rutinmässig ultraljudsundersökning	Antal kliniker/enheter
Endast vecka 10–14 med nackupplarningsmätning	0
Endast vecka 10–14 utan nackupplarningsmätning	1
Vecka 15–20	47
Vecka 10–14 ± nackupplarningsmätning och vecka 15–20	3
Vecka 10–14 i vissa fall (ålder >35 år respektive vid amniocentes), i övriga fall vecka 15–20	2

RUL utfördes vid 40 av 53 kliniker vid kliniken/enheten, i övriga fall vid MVC, privat enhet eller kombinationer av dessa. RUL utfördes undantagslöst av barnmorska och/eller läkare. Kostnadsansvaret låg i 34 av 53 fall på kliniken, i övriga fall på MHV, primärvård eller central beställare. Vid samtliga kliniker utom en var undersökningen avgiftsfri för de blivande föräldrarna.

Antalet genomförda RUL per enhet varierade kraftigt. Totalt angav 11 kliniker att de utförde ≤ 500 undersökningar medan 16 utförde $\leq 1\ 000$. Tjugo kliniker utförde mellan 1 000 och 2 000 undersökningar. Fler än 2 000 undersökningar utfördes av 16 kliniker. Då några kliniker utförde fler än en undersökning överstiger totalsumman antalet kliniker, de kliniker som utför screening i tredje trimestern ingår också här. Antalet undersökningar per undersökare varierade likaledes stort. I Tabell 4.3 presenteras antal undersökningar per undersökare för samtliga kliniker.

Tabell 4.3 Antal undersökningar per undersökare under år 2004, samlade data för alla kliniker.

Antal undersökningar	Antal undersökare som utfört högst motsvarande antal undersökningar
<200	52
200–400	79
400–1 000	79
>1 000	24

Fosteranatomin kartlades vid 45 av 51 kliniker/enheter, i två fall saknas uppgift. Av de kliniker som angav att de kartlade fosteranatomin använde 31 checklista av något slag, medan 14 inte gjorde det. Ledningsansvarig läkare fanns vid alla kliniker. Läkarbedömning vid tveksamma/pathologiska fall kunde erbjudas vid samtliga kliniker/enheter, och vid 70 procent av klinikerna vid samma undersökningstillfälle. Remiss för "second opinion" vid avvikande fynd utfärdades alltid vid sju kliniker/enheter, medan flertalet remitterade endast vid oklara fynd. Cirka 20 procent av enheterna utgjorde själva remissinstans. Remissinstans var vanligtvis närmaste universitetssjukhus, men i några fall utnyttjades andra nordiska centra.

Ultraljudsundersökning med nackuppklarningsmätning erbjöds inte rutinmässigt vid någon klinik, men 13 kliniker erbjöd sådan undersökning antingen till selekterade grupper eller vid önskemål från kvinnan. Sammanlagt utfördes cirka 8 000–9 000 nackuppklarningsmätningar år 2004.

Klinikerna/enheterna tillfrågades om i vilken utsträckning upparbetade kanaler för samarbete med andra specialiteter fanns vid misstänkt eller säkerställd förändring. Svaren varierade något då mindre kliniker i olika omfattning svarat antingen utifrån de egna kanalerna eller utifrån de

som funnits vid den universitetsklirik man samverkat med. Genomgående angav dock så gott som samtliga att man hade helt eller delvis upparbetade kanaler för samverkan med kurator/psykolog och neonatolog. I flertalet fall, cirka 90 procent, fanns någon form av samarbetskanal med genetiker och barnkardiolog medan färre angav etablerat samarbete med barnkirurg, barnneurolog, läpp-käk-gomspalt-specialist eller neurokirurg.

Endast tio kliniker hade ett etiskt forum knutet till verksamheten och endast 12 hade som rutin att erbjuda de blivande föräldrarna kontakt med patient-/föräldraförening i de fall där missbildning upptäckts.

2.2) Dokumentations- och kvalitetskontroll vid RUL

Former för dokumentation vid normal respektive avvikande RUL anges i Tabell 4.4 och 4.5.

SFOG:s system för kvalitetssäkring följdes vid 39 kliniker/enheter, fyra använde annat system och elva angav att de inte använde något kvalitetssäkringssystem eller lämnade ingen uppgift. Av de kliniker som använde kvalitetssäkringssystem angav 54 procent att kraven uppfylldes helt, 43 procent att de delvis uppfylldes medan sex kliniker/enheter besvarade frågan med nej eller vet inte. Av de kliniker som utförde nackupplärningsmätning angav 12 av 14 att de använde programvara från Fetal Medicine Foundation för kvalitetskontroll medan två kliniker angav att de inte hade någon kvalitetskontroll vid nackupplärningsmätning.

Vid avbrytande av graviditet pga strukturella missbildningar angav 43 kliniker/enheter att de alltid rekommenderade obduktion, 3 att de gjorde det ibland medan 1 klinik svarade nej. Drygt 60 procent angav att de hade tillgång till perinatal patolog.

Tabell 4.4 Dokumentation av normal rutinmässig ultraljudsundersökning (RUL), flera svarsalternativ möjliga.

Dokumentation normal RUL	Antal kliniker/enheter
MVC-journalen	20
Skriftligt utlåtande	35
Elektronisk databas	25
Printerbild	9
Video	–
Digital bildlagring	4

Tabell 4.5 Dokumentation av avvikande rutinmässig ultraljudsundersökning (RUL), flera svarsalternativ möjliga.

Dokumentation avvikande RUL	Antal kliniker
MVC-journalen	22
Skriftligt utlåtande	39
Elektronisk databas	27
Printerbild	41
Video	19
Digital bildlagring	25

2.3) Utbildning inom RUL

För barnmorskor i screeningverksamhet angavs att i stort sett samtliga, med något enstaka undantag, hade formell utbildning med som lägst baskurs men i flertalet fall även steg 2- eller steg 3-kurs. Sexton kliniker angav att en eller flera barnmorskor även hade utbildning i nackuppklaringsundersökning under första trimestern.

För läkare i screeningverksamhet angavs i ett fåtal fall att deltagande läkare var självlärda. I övriga fall angavs genomgången baskurs alternativt även steg 2-kurs. Endast en del av de läkare som genomgått kurs har också examinerats av SFOG eller annan instans. Totalt 15 kliniker angav att alla eller några av läkarna var diplomerade av Fetal Medicine Foundation (FMF). Tolv kliniker hade en eller flera läkare med särskild nackuppkklaringsutbildning.

Angående internutbildning angav 33 kliniker/enheter att detta förekom, medan 15 svarade nej. Om man hade internutbildning varierade frekvensen från dagligen till vid avvikelse/behov. Varje till varannan månad var det vanligaste förekommande svaret.

3) Invasiv fosterdiagnostik

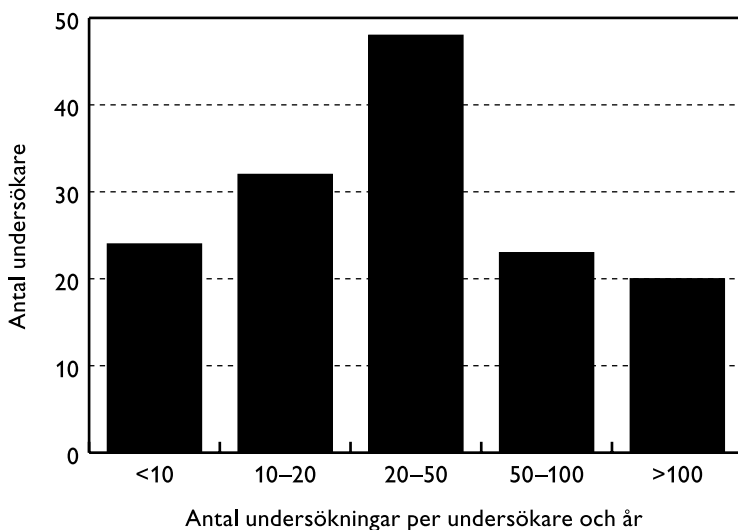
Fyrtio kliniker/enheter utförde själva provtagning på fostervatten (amniocentes, AMC) och/eller moderkaka (chorionvillibiopsi, CVS). Ingen klinik utförde färre än 10 AMC per år, medan tre kliniker angav färre än 10 CVS. Nio kliniker utförde 10–50 AMC/CVS, 13 utförde 51–100 undersökningar medan 14 kliniker/enheter utförde mellan 100 och 200 provtagningar. Fem kliniker/enheter utförde mellan 200–500 respektive fler än 500 AMC/CVS. Antalet provtagningar per undersökare och år, totalt för hela landet, redovisas i Figur 4.1.

Systematisk uppföljning av antalet missfall efter AMC/CVS utfördes av 25 kliniker medan 16 angav att de inte hade någon systematisk uppföljning. Andelen missfall var vid de kliniker som rapporterade systematisk uppföljning vid eller strax under 1 procent, med en spridning mellan 0–2,8 procent. I några fall grundar sig beräkningarna på mycket små tal. Samtliga kliniker använde fullständig kromosomanalys, i de flesta fall som ensam metod. Tretton kliniker rapporterade användande av QF-PCR, medan 14 rapporterade användande av FISH. Ingen klinik använde således QF-PCR eller FISH som enda metod.

Information om resultatet vid invasiv fosterdiagnostik vid normalt fynd lämnades av 34 av 39 kliniker i skriftlig form, medan övriga lämnade muntligt eller kombinerat muntligt och skriftligt svar. Vid avvi-

kande fynd lämnade samtliga kliniker informationen vid personligt sammanträffande.

Alla kliniker gavs möjlighet att i fri text ange planerade förändringar under kommande år. Denna möjlighet utnyttjades av drygt 60 procent av klinikerna. Flera angav ökade utbildningsinsatser och förbättrad uppföljning i allmänhet. Tolv kliniker angav att förändring var beslutad eller planerad avseende metoder för kromosomanalys. Ett par kliniker planerade införande av biokemisk serumscreening på försök och ett fåtal angav införande av eller utbildning inom nackuppklärningsmätning.



Figur 4.1 Invasiv provtagning med amniocentes/chorionvillibiopsi 2004.

Serumscreening

Under år 2004 utfördes vid Karolinska sjukhuset, Stockholm 592 screeningundersökningar för Downs syndrom i form av andra trimester-screening (graviditetsvecka 14–19 + 6 dagar) med så kallat trippeltest (alfa-fetoprotein, humant koriongonadotropin och okonjugerat östriol).

Vid Klinisk Biokemisk afdeling, Statens Serum Institut, Köpenhamn utfördes för svenska uppdragsgivare 285 undersökningar med trippeltest och två med dubbeltest (alfa-fetoprotein och humant koriongonadotropin).

Diskussion

Denna praxisstudie som handlar om information om fosterdiagnostik, rutinmässigt ultraljud (genomförande, dokumentation och kvalitetskontroll samt utbildning) samt invasiv fosterdiagnostik och biokemisk serumscreening är vidare i sina frågeställningar än tidigare genomförda enkäter. Jämförelser över tid kan därför vara svåra inom vissa områden. Det framkommer dock att det inom flera områden föreligger betydande praxisskillnader.

Avseende information till de blivande föräldrarna om fosterdiagnostik kan konstateras att den tid som avsätts för detta i de flesta fall är mycket kort. I tidigare systematiska litteraturöversikter har visats att kunskapen om fosterdiagnostik allmänt sett är otillräcklig för ett välgrundat beslutsfattande [4]. Detta är också slutsatsen i projektgruppens aktuella granskning, se Kapitel 3.5. Det kan därför diskuteras om den tid som avsätts är tillräcklig för att kvinnan/paret ska kunna ta till sig informationen och kunna fatta ett eget moget beslut om att genomgå eller avstå från fosterdiagnostik. Med tillkomst av ny metodik kommer informationen också att bli alltmer komplex och mer tid kommer sannolikt att behöva avsättas. I lagen om "Genetisk integritet m m" (2006:351) kapitel 4, §1 fastslås att "Alla gravida kvinnor skall erbjudas en allmän information om fosterdiagnostik. En gravid kvinna som har en medicinsk konstaterad förhöjd risk att föda ett skadat barn ska erbjudas ytterligare information om genetisk fosterdiagnostik. Efter information bestämmer kvinnan, i samråd med läkaren, om hon ska genomgå fosterdiagnostik eller genetisk fosterdiagnostik". Det finns anledning att överväga vilka metoder som är bäst lämpade för att tillgodose de blivande föräldrarnas behov av information.

De flesta kliniker/enheter erbjöd RUL under andra trimestern, vid graviditetsvecka 15–20, vilket var oförändrat jämfört med den praxisstudie

som utfördes i anslutning till den förra SBU-rapporten. Andelen som kartlade fosteranatomin hade ökat från 74 procent till 88 procent mellan de båda undersökningarna, möjligen som en effekt av slutsatserna i den förra SBU-rapporten.

Avseende den rutinmässiga ultraljudsundersökningen så var det anmärkningsvärt många undersökare som utförde ett begränsat antal undersökningar under året. I detta kan rymmas glesbygdskliniker med litet underlag, men även enskilda undersökare vid större kliniker. Här kan möjligen också finnas erfarna undersökare som i stort sett bara utför undersökningar vid komplicerade fall eller för ”second opinion”.

Antalet undersökare måste förstås också knytas till kvalitetsuppföljningen. Även om flertalet angav att de klarade kvalitetskraven helt eller delvis måste målet naturligtvis vara att alla kliniker/enheter dels bedriver kvalitetskontroll, dels klarar målen fullt ut. Det får också anses otillfredsställande att det inte finns en nationell standard för kvalitetsuppföljning. Likaså är det anmärkningsvärt att checklista inte alltid används vid kartläggning av fosteranatomin. Även här torde en nationell standard vara rimlig.

Införande av effektiva kvalitetssäkringssystem är en central fråga inom fosterdiagnostik. Detta gäller givetvis dagens rutin, men bör särskilt beaktas inför eventuellt införande av andra metoder. Se Kapitel 3.6 om Kvalitetssäkring.

Utbildningsnivån får, liksom i den förra studien, anses vara god. Endast undantagsvis var barnmorskor eller läkare verksamma inom RUL självlärd.

Mycket få kliniker har någon koppling till etiskt forum och ett fåtal utnyttjar patient- eller handikappföreningar. Svenska Downföreningen har som redovisas i Kapitel 6 ställt sig till förfogande för sådana kontakter.

Beträffande invasiv fosterdiagnostik kan konstateras att även här är det ganska många undersökare som endast utför ett fåtal provtagningar per år. Det finns ingen exakt angiven gräns när antalet undersökningar ska anses vara för få. Det som avgör om kvaliteten är tillräcklig är såväl antalet lyckade prov som antalet komplikationer. Då det rör sig om små tal kan det för ett år uppstå en skev bild pga några enstaka händelser. Vi frågade inte om missfall över en längre period vilket sannolikt hade givit en mer rättvisande bild. Missfallsrisken angavs överlag ligga i nivå med vad som är redovisat i litteraturen [5]. Det är dock anmärkningsvärt att inte alla systematiskt följer upp antalet missfall och andra komplikationer efter invasiv provtagning.

Under det aktuella året var det endast ett fåtal kliniker som använde annat än fullständig kromosomanalys som analysmetod, men flera signalerade planerade förändringar. Då detta är en fråga som debatterats livligt kan det finnas anledning att fortsätta att följa denna utveckling.

Svarsfrekvensen var mycket god trots en ganska komplicerad enkät. Trots försök att validera enkäten var flera frågor uppenbarligen ganska besvärliga att besvara. Svaren har därför tolkats med viss försiktighet. Viss motsägelse i exakta tal mellan områden som borde vara samstämmiga har således accepterats utan att vi velat tillmäta det alltför stor betydelse. Vi bedömer ändå att denna utvidgade enkät ger en ganska god bild av hur tidig fosterdiagnostik bedrevs under år 2004 i Sverige. Resultaten bör kunna utgöra underlag för insatser där såväl praxisskillnader som avvikelser från nu tillgänglig evidens ter sig för stora för att vara acceptabla. Resultaten bör även kunna användas som underlag för kostnadsberäkningar av eventuellt kommande praxisförändringar.

Att alla besvarat enkäten trots dess komplexitet tolkar vi också som ett aktivt intresse från klinikerna/verksamheterna att följa sin praxis inom ett område där nationella register för närvarande saknas.

Referenser

1. Giertz G, Valentin L. Resultat av enkät angående rutinmässig ultraljudsundersökning av gravida kvinnor. Svensk förening för obstetrik och gynekologi, Medlemsbladet 1993;14:16-17.
2. Kartläggning av ultraljudsverksamheten i Sverige i "Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet" SBU-rapport nr 139; 1998.
3. Tidig fosterdiagnostik Konsensusuttalande, Vetenskapsrådet 2001.
4. Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, Cuckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and their newborns: a systematic review. Health Techn Assess 2004;8:iii, ix-x, 1-109.
5. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentes and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.; CD003252. DOI: 10.1002/14651858.CD003252.

5. Konsekvensanalys av tänkbara praxisförändringar

Bakgrund

Som framgått av Kapitel 4 finns det stora variationer i praxis mellan de vårdenheter som bedriver fosterdiagnostisk verksamhet i Sverige. Det torde därmed finnas en betydande potential för att åstadkomma en mer kostnadseffektiv och evidensbaserad praxis. I detta kapitel diskuteras – mot bakgrund av de slutsatser litteraturgenomgången lett fram till och praxisundersökningens resultat – tänkbara praxisförändringar och konsekvenserna av dessa.

Vilka praxisförändringar kan förväntas?

Följande är tänkbara direkta och indirekta förändringar i praxis:

- Erbjudande om information om fosterdiagnostik samt – vid positivt intresse – information om ultraljudsundersökning av fostret och screening för Downs syndrom.
- Om fosterdiagnostik önskas:
 - kombinerat test (mätning av nackupplärning + serumscreening) i första trimestern
 - serumscreening i andra trimestern för dem som kommer för sent för mätning av nackupplärning.
- Minskat totalantal invasiva test (i form av fostervattenprov och moderkaksprov).
- Ersättning av sedvanlig kromosomanalys med QF-PCR vid riktade frågeställningar.

Konsekvenser av ändrad praxis

En anpassning av praxis enligt ovanstående punkter kan förväntas ha konsekvenser av skilda slag, medicinska såväl som etiska, sociala och ekonomiska.

Medicinska konsekvenser

Ambitionen är att så många som möjligt av de foster som har Downs syndrom eller andra mer allvarliga kromosomavvikelser ska upptäckas – bland de gravida som önskar fosterdiagnostik avseende kromosomavvikelser. Samtidigt ska antalet kvinnor som pga ökad sannolikhet för kromosomavvikelse hos fostret erbjuds invasiv provtagning (fostervattenprov, moderkaksprov) vara så litet som möjligt, eftersom alla invasiva test innebär ökad risk för missfall.

Alla riskvärderingsmetoder som redovisas i denna rapport ger en bättre avvägning mellan andelen identifierade foster med Downs syndrom och andelen falskt positiva testresultat än vad som uppnås genom riskberäkning baserad enbart på moderns ålder. Därmed torde antalet utförda fostervattenprov respektive moderkaksprov komma att minska, liksom antalet missfall av friska foster till följd av invasiva test. Hur stor minskningen i antalet invasiva prov blir är dock svårt att uppskatta.

Kromosomanalys med hjälp av FISH respektive QF-PCR ger svar inom ett par dagar. Det innebär att de blivande föräldrarna får resultatet relativt snabbt och att den oro de av naturliga skäl känner under väntetiden kan begränsas tidsmässigt. Ett beslut om eventuell abort kan ske tidigare. FISH och QF-PCR kan dock endast identifiera de vanligaste kromosomavvikelserna. Det finns en kvarstående sannolikhet för kromosomavvikelse vid normalt utfall av FISH respektive QF-PCR. I totalt cirka 0,9 procent av alla fostervattenprov/moderkaksprov finns en kromosomavvikelse som inte upptäcks av FISH eller QF-PCR. Motsvarande siffra för kromosomavvikelser av klinisk betydelse är 0,4 procent. Dessa siffror varierar dock beroende på indikationerna för kromosomanalys.

Etiska, sociala och psykologiska konsekvenser

Fosterdiagnostiska undersökningar orsakar ofta viss oro hos kvinnan/paret. Tidig fosterdiagnostik kan vid bedömd låg risk ge information som lindrar oron. Vid avvikelser har kvinnan/paret möjlighet att förbereda sig, få information om samhällets stödresurser och fatta avgörande beslut inför framtiden. En allsidig och objektiv information som ges med respekt för kvinnans/parets kunskap och autonomi är i dessa fall en förutsättning för att de ska kunna fatta välgrundade beslut.

Ekonomiska konsekvenser

Att åstadkomma praxisförändringar enligt ovan kräver betydande resurstillskott, såväl i form av investeringar i ny eller uppgraderad utrustning¹ som i lokaler och utbildning. Dessutom behövs extra tid för att informera de blivande föräldrarna om den fosterdiagnostik som kan erbjudas om de önskar sådan information, samt för att diskutera vad de olika metoderna innebär, vilka risker de kan medföra, osv. I Tabell 5.1 redovisas i sammanfattad form ett försök att identifiera, kvantifiera och värdera konsekvenserna av tänkbara praxisförändringar.

Nuvarande praxis uppskattas kosta cirka 186 miljoner kronor. I denna summa ingår kostnader för ultraljudsundersökning i andra trimestern, vid 16–18 veckor, och för de relativt få serumanalyser som görs idag. Vidare ingår kostnader för invasiv provtagning (fostervattenprov och moderkaksprov) för genetisk diagnostik. Redan idag ägnas avsevärd tid åt information, utbildning, kvalitetssäkring, etc. Enligt praxisundersökningen görs nackuppklärningsmätning med ultraljud på en del av kvinnoklinikerna. Om man antar att det rör sig om 10 000 undersökningar per år så innebär detta en kostnad på cirka 18 miljoner kronor.

¹ Praxisförändringen kräver sannolikt stora investeringar i utrustning. Det saknas dock underlag för en närmare bedömning av investeringsbehovet. Utgifter för investeringar periodiseras, dvs fördelas över ett antal år framåt i tiden (den ekonomiska livslängden). I princip ingår dessa därmed i styckkostnaden för olika undersökningar.

Kostnaden för *ändrad praxis* beräknas uppgå till cirka 290 miljoner kronor. Detta alternativ innebär bl a en ökad satsning på den inledande fasen med erbjudande/information om fosterdiagnostik. Av 100 000 gravida som får förfrågan om de är intresserade av information om fosterdiagnostik antas 90 000 önska sådan information och 80 000 acceptera erbjudandet om kombinerat test. Cirka 12 000 (15 procent av de 80 000 kvinnor som vill genomgå kombinerat test) antas dock komma för sent för testet och erbjuds då istället serumscreening i andra trimestern. Av de 80 000 som genomgår kombinerat test eller serumtest i andra trimestern antas 5 procent, dvs 4 000, få ett positivt test och erbjudas invasivt test. De flesta (80 procent) antas acceptera erbjudandet. Totalantalet invasiva provtagningar antas minska från dagens 8 000 till cirka 5 000. Slutligen antas att i princip alla gravida liksom idag genomgår rutinmässig ultraljudsundersökning vid 16–18 veckor. Detta antagande förklarar över 90 procent av kostnadsskillnaden mellan nuvarande och ändrad praxis. Om denna ultraljudsundersökning helt ersätts av ultraljudsundersökningen i första trimestern blir totalkostnaden istället cirka 195 miljoner kronor per år, vilket är endast 8,6 miljoner kronor (4,6 procent) mer än kostnaden för nuvarande praxis.

Kostnaderna för utbildning (barnmorskor + läkare) är mycket grovt skattade. Det har här antagits att 500 barnmorskor och 100 läkare årligen genomgår en veckolång utbildning. Tidskostnaderna för barnmorskor och läkare är också grova skattningar. En läkare antas i genomsnitt ha dubbelt så hög lön som en barnmorska. Kostnad för kvalitetssäkring vid ändrad praxis har antagits öka med 100 procent jämfört med dagens kostnader.

Övergången till ändrad praxis kommer som nämnts att kräva betydande investeringar. Fler barnmorskor måste utbildas för att kunna utföra ultraljudsundersökningar, lokaler måste anskaffas/anpassas och administrativa rutiner utvecklas för att klara den kraftigt utbyggda verksamheten. Vidare måste informationsmaterial tas fram. Dessa kostnader är dock till stor del av engångskaraktär och ingår inte i den aktuella kostnadsjämförelsen (se vidare Fotnot 1).

Diskussion

Grovt räknat kan fosterdiagnostiken enligt ”ändrad praxis” beräknas kosta drygt 100 miljoner kronor (56 procent) mer per år än dagens praxis. Denna merkostnad ska vägas mot de fördelar i form av mer kvalificerad information och bättre måluppfyllelse när det gäller att så många som möjligt av förekommande kromosomavvikelse ska upptäckas bland de gravida som önskar få veta om fostret har en kromosomavvikelse, samtidigt som antalet kvinnor som erbjuds invasiv provtagning pga ökad sannolikhet för kromosomavvikelse ska vara så litet som möjligt, för att förhindra onödiga missfall. Om ändrad praxis leder till ett minskat antal rutinultraljudsundersökningar i andra trimestern blir kostnadsskillnaden i motsvarande mån mindre.

Tabell 5.1 Ekonomiska konsekvenser av ändrad praxis i fosterdiagnostiken.

Åtgärd	Styckkostnad (kronor)
Förfrågan/information om tidig fosterdiagnostik (barnmorskor)	
– 10 minuter	36
– 15 minuter	54
Utbildning för att klara övergången till ny praxis	
– 500 barnmorskor x 5 dagar	1 600
– 100 läkare x 5 dagar	3 200
Kombinerat test i första trimestern	
– Ultraljud (nackupplärning)	1 800
– Serumtest	250
Serumtest i andra trimestern för dem (15%) som kommer för sent till kombinerat test	250
Ultraljud, 16–18 veckor	960
Serumtest	250
Invasiva test	
– Provtagningar	3 400
– Karyotyp/FISH	4 600/5 700
– QF-PCR	2 000
Kvalitetssäkring, inklusive utbildning	
– 250 barnmorskor x 2,5 dagar (x 2)	1 600
– 50 läkare x 2,5 dagar (x 2)	3 200
Totalkostnad	

Nuvarande praxis		Ändrad praxis	
Antal	Kostnad (kronor)	Antal	Kostnad (kronor)
90 000	3 240 000	90 000	4 860 000
		2 500	4 000 000
		500	1 600 000
10 000	18 000 000	68 000	122 400 000
		68 000	17 000 000
		12 000	3 000 000
100 000	96 000 000	100 000	96 000 000
900	225 000		
8 000	27 200 000	5 000	17 000 000
8 000	40 000 000	4 000	20 000 000
	(ingår i ovan- stående)	1 000	2 000 000
625	1 000 000	1 250	2 000 000
125	400 000	250	800 000
	186 065 000		290 660 000

6. Samhällskontakter

Bakgrund

Ett av uppdragen i SBU:s projekt om Metoder för tidig fosterdiagnostik var att även inhämta synpunkter från berörda grupper i samhället. De viktigaste grupperna bedömdes vara dels blivande föräldrar, dels personer med funktionshinder och deras företrädare.

Metod

Metoder för att informera blivande föräldrar diskuterades med Mödrahälsovårdens företrädare. Rekommendationen blev att informera på mödrahälsovårdscentralerna genom affischer. En broschyr med information om projektet skickades tillsammans med en affisch till samtliga mödrahälsovårdscentraler i landet. I ett foljebrev förklarades syftet med detta initiativ och såväl blivande föräldrar som personalen inbjöds att lämna synpunkter via e-post till projektgruppen.

På förslag från dåvarande ordföranden i SBU:s lekmanråd, Håkan Bengtsson, informerades handikapporganisationerna via ett brev till Handikappförbundens samarbetsorgan om projektet. Berörda organisationer inbjöds att inkomma med förslag på frågor som för organisationen bedömdes som angelägna att ta upp i projektet.

Resultat

Inga synpunkter eller kommentarer på projektet erhöles från blivande föräldrar, mödrahälsovårdspersonal eller andra företrädare för allmänheten som skulle kunna ha nåtts av affischen. I vad mån affischen använts på mödrahälsovårdscentralerna har inte undersökts men kommer att följas upp i dialog med Mödrahälsovårdöverläkarna. I vilken mån blivande föräldrar kan ha haft utbyte av den information som lämnades på

affischen, utan att det föranlett kontakt med projektgruppen angående projektet vet vi inte.

Kontakterna via Handikappsförbundens samarbetsorganisation resulterade i ett svar från Svenska Downföreningen. Detta svar tog upp flera viktiga punkter och har diskuterats i projektgruppen. I brevet lämnas tre konkreta förslag på hur en god information rörande fosterdiagnostik bör utformas. Med tillstånd från Svenska Downföreningen citerar vi här dessa punkter:

”Svenska Downföreningen anser att för att ge blivande föräldrar god information inför beslut om att genomgå fosterdiagnostik måste följande punkter uppfyllas:

1. Kravet på att ge en utförlig och bred information bör ställas på den som tillhandahåller informationen, rimligen personal inom MVC. Denna information måste ges under ett möte där det finns gott om tid till ett fördjupat samtal.
2. Kravet på goda kunskaper hos den som tillhandahåller informationen bör vara stort. Kunskapen bör gälla fosterdiagnostiska metoder, men också relevant och ny kunskap om konsekvenserna av att leva med de förändringar som man med hjälp av diagnostiken kan hitta.
3. Alternativet att fullfölja graviditeten trots upptäckt av avvikelser måste te sig som ett rimligt alternativ och för att det ska göra det krävs att föräldrarna får kunskap om den specifika avvikelse som man funnit. Ett sätt att ge den kunskapen är att sätta föräldrarna i kontakt med andra föräldrar genom att ta hjälp av de olika intresseföreningar som finns över hela landet.”

Diskussion

Det är vanskligt att dra några slutsatser om engagemanget i frågan i samhället utifrån de erfarenheter vi gjort i projektet. Vårt syfte var i första hand att bereda berörda grupper en möjlighet att lämna synpunkter på projektet i ett tidigt skede. För att uppnå en dialog med blivande föräldrar i allmänhet behövs dock sannolikt mer aktivt uppsökande åtgärder än den metod för passiv information som vi använde.

Det kan synas något förvånande att endast Svenska Downföreningen av alla organisationer inom Handikappförbundens samarbetsorganisation valde att svara på vår förfrågan. Detta speglar möjligen att fosterdiagnostik i hög grad kommit att förknippas med just Downs syndrom.

7. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv

Medlemmarna i gruppen representerar olika infallsvinklar på kunskapsområdet och gruppen har bestått av följande personer:

Projektgrupp

Viveka Alton

Projektledare, SBU, Stockholm

Ove Axelsson

Professor, Kvinnokliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Hans Bokström

Överläkare, Kvinnokliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

The-Hung Bui

Överläkare, Kliniskt genetiska avdelningen, Institutionen för molekylär medicin, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Elizabeth Crang-Svalenius

Universitetslektor, Institutionen för omvårdnad, Lunds Universitet, Lund

Ingemar Eckerlund

Biträdande projektledare, SBU, Stockholm

Susanne Eksell

Projektassistent, SBU, Stockholm

Peter Lindgren

Överläkare, Kvinnokliniken, Umeå Universitetssjukhus och Uppsala universitetssjukhus

Rurik Löfmark

Docent medicinsk etik, överläkare, Centrum för bioetik, Karolinska Institutet, Stockholm

Karel Maršál

Professor, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset i Lund

Kerstin Nilsson (ordförande)

Överläkare, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Sissel Saltvedt

Överläkare, Kvinnosjukvård/Förlossning, Södersjukhuset AB, Stockholm

Katarina Tunón

Överläkare, Kvinnokliniken, Östersunds sjukhus, Östersund

Lil Valentin

Professor, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Externa granskare

Ulf Kristoffersson

Docent, överläkare Sektionen för klinisk genetik, Lunds universitet

Tore Nilstun

Professor, Medicinsk etik, Lunds universitet

Kjell Å Salvesen

Professor, sektionsöverläkare, St Olavs Hospital, Trondheim, Norge

Ann Tabor

Professor, överläkare vid Rigshospitalet Københavns Universitet, Danmark

Ulla Waldenström

Professor, Karolinska Institutet, Stockholm

Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklARATIONER avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part med intressen i vad gruppen kommit fram till. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle kunna försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag till åtgärder.

Projektgrupp

Kerstin Nilsson

Har under 2006 varit kursledare för kurs inom Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG) där kursen fick tillgång till kurslokal genom Astellas Pharma. De har ingen koppling till fosterdiagnostikområdet.

Viveka Alton, Ove Axelsson, Hans Bokström, The-Hung Bui, Elizabeth Crang-Svalenius, Ingemar Eckerlund, Susanne Eksell, Peter Lindgren, Rurik Löfmark, Karel Maršál, Sissel Saltvedt, Katarina Tunón och Lil Valentin har deklarerat att de inte har några förhållanden avseende jäv eller andra bindningar/intressekonflikter.

Externa granskare

Ulf Kristoffersson, Tore Nilstun, Kjell Å Salvesen, Ann Tabor och Ulla Waldenström har deklarerat att de inte har några förhållanden avseende jäv eller andra bindningar/intressekonflikter.

Bilaga 1. Sökstrategier

Sökstrategi för ultraljudsundersökning under graviditet för att upptäcka kromosomavvikelser respektive strukturella avvikelser

PubMed 1999–2006 (januari)

Ultrasonography, Prenatal Neck / ultrasonography Nuchal Translucency / TW	A N D	Pregnancy	A N D	Chromosome Disorders Chromosome Aberrations Abnormalities / abnormalities / congenital
---	-------------	-----------	-------------	--

Söktermerna i Medline/PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall av subheadings (/).
LA = language, TW = text word, PT = publication type.

A N D	Sensitivity and Specificity Sensitivity / TW Specificity / TW Reproducibility of Results Accuracy / TW False Positive Reaction false positive / TW Cohort / TW Prospective / TW Clinical trial / PT RCT / PT	A N D	Humans English / LA Danish / LA French / LA German / LA Norwegian / LA Swedish / LA	N O T	Case Reports / PT Comment / PT Editorial / PT Letter / PT News / PT Review / PT
-------------	--	-------------	---	-------------	--

Sökstrategi för kvalitetssäkring för fosterdiagnostik

PubMed 1966–2006 (februari)

Prenatal Diagnosis / standards	A N D	Quality Assurance, Health Care Quality Control Program Evaluation	A N D	English / LA Danish / LA Dutch / LA French / LA German / LA Norwegian / LA Russian / LA Serbian / LA Slovak / LA Sloven / LA Swedish / LA	
OR					
Prenatal Diagnosis	A N D	Quality of Health Care	A N D	Quality / Ti Audit / Ti	

Söktermerna i Medline/PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall av subheadings (/).
Ti = title word, LA = language, PT = publication type.

N O T	Case Reports / PT Comment / PT Editorial / PT Letter / PT News / PT		
A N D	English / LA Danish / LA Dutch / LA French / LA German / LA Norwegian / LA Russian / LA Serbian / LA Slovak / LA Sloven / LA Swedish / LA	N O T	Quality of Life / Ti Case Reports / PT Comment / PT Editorial / PT Letter / PT News / PT

Sökstrategi för MR som fosterdiagnostisk metod i jämförelse med ultraljud

PubMed 1966–2006 (februari)

Magnetic Resonance Spectroscopy Magnetic Resonance Imaging	A N D	Ultrasonography, prenatal	
---	-------------	---------------------------	--

Söktermerna i Medline/PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall av subheadings (/).
LA = language, PT = publication type.

A N D	Chromosome Disorders Chromosome Aberrations Abnormalities Fetal Diseases / abnormalities / congenital	A N D	Humans English / LA Danish / LA Dutch / LA French / LA German / LA Norwegian / LA Russian / LA Serbian / LA Slovak / LA Sloven / LA Swedish / LA	N O T	Case Reports / PT Comment / PT Editorial / PT Letter / PT News / PT
-------------	--	-------------	---	-------------	---

Sökstrategi för säkerhetsaspekter vid ultraljudsundersökning

PubMed 1966–2006 (februari)

Ultrasonography, prenatal / adverse effects	A N D	Humans	
OR			
Ultrasonography, prenatal AND Safety		English / LA Danish / LA Dutch / LA French / LA German / LA Norwegian / LA Russian / LA Serbian / LA Slovak / LA Sloven / LA Swedish / LA	

Pubmed 1966–2005 (juni)

Ultrasonography, prenatal	A N D	/ radiation effects	
OR			
Ultrasonography, prenatal / Major Topic	A N D	Adverse effect* / TW Adverse fetal effect* / TW Side effect* / TW	

Söktermerna i Medline/PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall av subheadings (/).

LA = language, PT = publication type, * trunkering.

N O T	Case Reports / PT Comment / PT Editorial / PT Letter / PT News / PT
-------------	---

A N D	Risk
-------------	------

Sökstrategi för etiska aspekter på fosterdiagnostik

PubMed 1966–2006 (februari)

Prenatal Diagnosis / ethics	A N D	English / LA	
OR		Danish / LA	
Prenatal Diagnosis (Major) AND Ethics (Major), Ethical / TI, Ethics / TI		French / LA German / LA Norwegian / LA Swedish / LA	

Söktermerna i Medline/PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall av subheadings (/).
Major = MeSH Major Topic, LA = Language, Ti = title word, PT = publication type.

Sökstrategier för hälsoekonomiska aspekter på fosterdiagnostik avs kromosomavvikelser och strukturella avvikelser

NHSEED / Cochrane Library årtal? (månad?)

Prenatal Diagnosis

PubMed 1999–2006 (februari)

Prenatal Diagnosis Pregnancy AND / diagnosis	A N D	Chromosome Disorders Chromosome Aberrations Abnormalities / abnormalities / congenital Fetal Diseases Ploidies	A N D	Costs and Cost Analysis / economic	
--	-------------	--	-------------	---------------------------------------	--

Söktermerna i Medline/PubMed och NHSEED har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall av subheadings (/).
LA = language, PT = publication type.

N O T	Preimplantation Diagnosis Pre implantation / TI Preimplantation / TI Case Reports / PT Comment / PT Editorial / PT Letter / PT News / PT
-------------	---

A N D	English / LA Danish / LA French / LA German / LA Norwegian / LA Swedish / LA	N O T	Comment / PT Editorial / PT Letter / PT News / PT
-------------	---	-------------	--

Sökstrategier för amniocentes, korionvillibiopsi, kromosomanalys

PubMed 2000–2006 (februari)

Amniocentesis (Major Topic) / adverse effects Chorionic Villi Sampling (Major Topic) / adverse effects	N O T	Comment / PT Editorial / PT Letter / PT News / PT Review / PT	O R	
OR				
Amniocentesis (Major Topic) Chorionic Villi Sampling (Major Topic)	A N D	Clinical Trial / PT Controlled Clinical trial / PT RCT / PT Sensitivity and Specificity Diagnostic Errors Sensitivity / TW Specificity / TW Accuracy / TW		
OR				
Amniotic Fluid / cytology Cytogenic Analysis Polymerase Chain Reaction Amnio PCR / TW	A N D	Ploidies Chromosome Disorders Chromosome Aberrations Abnormalities / abnormalities / congenital	A N D	Prenatal Diagnosis (Major Topic)

Söktermerna i Medline/PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall av subheadings (/).
LA = language, PT = publication type.

A N D	Humans English / LA Danish / LA French / LA German / LA Norwegian / LA Swedish / LA	N O T	Case Reports / PT Comment / PT Editorial / PT Letter / PT News / PT Review / PT
-------------	---	-------------	--

Sökstrategi för missfallsrisk vid amniocentes respektive korionvillibiopsi

PubMed 1966–2006 (februari)

Amniocentesis / adverse effects Chorionic Villi Sampling / adverse effects	A N D	Abortion, Spontaneous	
---	-------------	-----------------------	--

Söktermerna i Medline/PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall av subheadings (/).
LA = language, PT = publication type.

A	English / LA	N	Case Reports / PT
N	Danish / LA	O	Comment / PT
D	French / LA	T	Editorial / PT
	German / LA		Letter / PT
	Norwegian / LA		News / PT
	Swedish / LA		

Sökstrategier för psykosociala, kulturella, religiösa aspekter samt attityder m m till fosterdiagnostik

PubMed 1997–2006 (februari)

Prenatal Diagnosis (Major Topic)	A N D	/ psychology	
----------------------------------	-------------	--------------	--

PubMed 1966–2006 (februari)

Prenatal Diagnosis (Major Topic)	A N D	Pamphlets Patient Education / education Informed Consent Professional Patient Relations Attitude of Health Personnel Health Knowledge, Attitudes, Practice Attitude to Health Emotions Cultural Characteristics / ethnology Religion and Psychology Socioeconomic Factors Educational Status Object Attachment Risk perception / TW Risk Assessment <i>enbart i kombination med Clin trials</i>	
----------------------------------	-------------	---	--

Söktermerna i Medline/PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall av subheadings (/).
 LA = language, PT = publication type. TW = textord.

	A N D	Clinical trial / PT Controlled Clinical Trial / PT RCT / PT Evaluation Studies / PT Questionnaires Interviews Qualitative study / TW Prospective / TW Cohort / TW Follow up / TW	A N D	Humans English / LA Danish / LA French / LA German / LA Norwegian / LA Swedish / LA	N O T	HIV Infections Comment / PT Editorial / PT Letter / PT News / PT

Sökstrategi för serummarkörer för kromosomavvikelser hos foster

PubMed 1999–2006 (februari)*

Chorionic Gonadotropin Estradiol Alpha Fetoproteins Inhibins Pregnancy Associated Plasma Protein A PAPP A / TW Biological markers AND / blood	A N D	Prenatal Diagnosis Pregnancy AND / diagnosis	A N D	Chromosome Disorders Chromosome Aberrations Fetal Diseases Abnormalities / abnormalities	
--	-------------	--	-------------	--	--

* tillägg vid uppdateringen i februari 2006 (för 2004–2006)

Söktermerna i Medline/PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall av subheadings (/).
LA = language, TW = text word, PT = publication type.

Sökstrategi för ultraljudsundersökning under graviditet för att upptäcka hjärtmissbildningar

PubMed 1992–2006 (februari)

Ultrasonography, Prenatal Prenatal Diagnosis AND / ultrasonography Neck / ultrasonography Nuchal Translucency / TW	A N D	Pregnancy	A N D	Heart Defects, Congenital	
--	-------------	-----------	-------------	------------------------------	--

A N D	Sensitivity and Specificity Sensitivity / TW Specificity / TW Accuracy / TW False Positive / TW Cohort / TW Prospective / TW Clinical Trial / PT RCT / PT * Evaluation Studies / PT Reproducibility of Results	A N D	English / LA Danish / LA French / LA German / LA Norwegian / LA Swedish / LA	N O T	Case Reports / PT Comment / PT Editorial / PT Letter / PT News / PT Review / PT
-------------	--	-------------	---	-------------	--

A N D	Humans English / LA Danish / LA French / LA German / LA Norwegian / LA Swedish / LA	N O T	Case Reports / PT Comment / PT Editorial / PT Letter / PT News / PT
-------------	---	-------------	---

Sökstrategi för ultraljudsundersökning under graviditet – näsbenets betydelse för att upptäcka kromosomavvikelser

PubMed 1966–2006 (mars)

Nose / TW Nasal / TW	A N D	Bone* / TW	
OR			
Nose / TW AND Bone* / TW Nasal / TW	A N D	Ultrasonography, Prenatal Neck / ultrasonography Nuchal Translucency / TW	
OR			
Nasal Bone			

Söktermerna i Medline/PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall av subheadings (/).
LA = language, TW = text word, PT = publication type, * trunkering.

A N D	"in process"				
A N D	Chromosome Disorders Chromosome Aberrations Abnormalities / abnormalities / congenital	N O T	Comment / PT Editorial / PT Letter / PT News / PT	A N D	Humans English / LA Danish / LA French / LA German / LA Norwegian / LA Swedish / LA

Bilaga 2. Granskningsmallar (tabelleringsformulär inklusive checklistor)

Systematiska översikter – Fosterdiagnostik.

Förste författare År Ref.nr					
Land/länder					
Informationskällor	Medline, år	Cochrane Library	Ref.listor granskade	Övrigt	
Inklusionskriterier					
Exklusionskriterier					
Antal studier / studietyp	Prospektiva	Fall– kontroll	Kohort	Annan typ	
Syfte med studien					
Population	Högrisk				
	Lågrisk				
	Oselekerat/mixad				
	Trimester Graviditetsvecka				
	Moderns ålder				
	Antal foster				
Test	<u>Ultraljud</u>	Thickened nuchal fold	Choroid plexus cyst	Femur length	Humerus length
	Echogenic bowel	Echogenic intracardiac focus	Renal pye- lectasis	Multiple findings	NT
	Struktur. missbildn	<u>Serum- screening</u>	AFP	hCG	uE3
	Inhibin	PAPP-A	Annat		

Ref.standard	Amnio-centes	CVS	Kromosom-analys	Kliniskt utfall	Annat

Resultatmätt	Downs syndrom	Kromosom-abnormitet	Missfall	Talipes	Annat
Resultat					
Författarnas slutsatser					
Checklista för validitetsbedömning av systematiska översikter					
				Ja	Nej/oklart
Är resultaten från denna systematiska översikt tillförlitliga?					
1. Behandlar översikten en fokuserad frågeställning?					
Kommentar:					
2. Var inklusionskriterierna för de granskade artiklarna adekvata?					
Kommentar:					
3. Är det troligt att flertalet relevanta studier har inkluderats?					
Kommentar:					
4. Värderades tillförlitligheten i de inkluderade studierna?					
Kommentar:					
5. Var resultaten likartade i de enskilda studierna?					
Kommentar:					
Bevisvärde		Högt Ja på frågorna 1–4	Medelhögt Övriga bedömningsresultat	Lågt Nej/oklart på frågorna 2,3 eller 4	
Kommentar					
Relevans för svenska förhållanden		Ja	Nej	Oklart	

Diagnostisk studie – Fosterdiagnostik.

Förste författare År Ref.nr					
Land					
Studietyp + tidsperiod	Fall- kontroll	Kohort	Metod- studie	Annan typ	
Syfte med studien					
Population	Högrisk				
	Lågrisk				
	Oselekerad				
	Mixad				
	Trimester Graviditetsvecka				
	Moderns ålder				
	Antal foster				
Test	<u>Ultraljud</u>	Thickened nuchal fold	Choroid plexus cyst	Femur length	Humerus length
	Echogenic bowel	Echogenic intracardiac focus	Renal pyelectasis	Multiple findings	NT
	Struktur- missbildn	<u>Serum- screening</u>	AFP	hCG	uE3
	Inhibin	PAPP-A	Annat		
Ref.standard	Kromosom- analys, prenatalt	Kromosom- analys, postnatalt	Kliniskt utfall	Annat	
Kompetens hos undersökare					

Resultatmått	Downs syndrom	Kromosom-abnormitet	Missfall	Talipes	Annat
Resultat	Sjd:				
	Test:	+ -			Prevalens:
				Detection rate:
	+				Test positive:
	-				Sucess rate:
Författarnas slutsatser					
QUADAS checklista för validitetsbedömning av diagnostiska studier (ej RCT)					
Item	Yes	No	Unclear		
1. Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?					
Kommentar:					
2. Were selection criteria clearly described?					
Kommentar:					
3. Is the reference standard likely to classify the target condition correctly?					
Kommentar:					
4. Is the period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?					
Kommentar:					
5. Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard of diagnosis?					
Kommentar:					
6. Did patients receive the same reference standard regardless of the index test results?					
Kommentar:					
7. Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)?					
Kommentar:					

8. Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit replication of the test?			
Kommentar:			
9. Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?			
Kommentar:			
10. Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?			
Kommentar:			
11. Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index tests?			
Kommentar:			
12. Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?			
Kommentar:			
13. Were uninterpretable/intermediate test results reported?			
Kommentar:			
14. Were withdrawals/lost to follow-up from the study explained?			
Kommentar:			
Bevisvärde	Högt Kräver "yes" på alla frågorna 1, 3, 5, 6, 7, 10, 11*	Medelhögt Övriga bedömningsresultat	Lågt Då någon av frågorna 1, 7, 10, 11 besvaras med "no"
Kommentar			
Relevans för svenska förhållanden	Ja	Nej	Oklart

* 11. Krävs ej där kromosomavvikelse är endpoint

RCT – Fosterdiagnostik.

Förste författare År Ref.nr					
Land					
Studietypp + tidsperiod	RCT	CCT			
Syfte med studien					
Population	Högrisk				
	Lågrisk				
	Oselekerat/mixad				
	Trimester Graviditetsvecka				
	Moderns ålder				
	Antal foster				
Intervention	<u>Ultraljud</u>	Thickened nuchal fold	Choroid plexus cyst	Femur length	Humerus length
	Echogenic bowel	Echogenic intracardiac focus	Renal pyelectasis	Multiple findings	NT
	Struktur. missbildn	Serum-screening	AFP	hCG	uE3
	Inhibin	PAPP-A	Amnio-centes	CVS	Kromosom-analys
	Annat				
Kontroll	<u>Ultraljud</u>	Thickened nuchal fold	Choroid plexus cyst	Femur length	Humerus length
	Echogenic bowel	Echogenic intracardiac focus	Renal pyelectasis	Multiple findings	NT
	Struktur. missbildn	Serum-screening	AFP	hCG	uE3
	Inhibin	PAPP-A	Amnio-centes	CVS	Kromosom-analys
	Annat				

Kompetens hos undersökare					
Resultatmått	Downs syndrom	Kromosom-abnormitet	Missfall	Talipes	Annat
Resultat	Sjd:				
	Test:	+	-		Prevalens:
				
	+				Detection rate:
-				Test positive:	
					Succes rate:
Författarnas slutsatser					
Checklista för validitetsbedömning av RCT (respektive CCT)					
Item	Ja	Nej	Oklart		
Är resultaten från denna studie tillförlitliga?					
1. Behandlar studien en fokuserad frågeställning?					
Kommentar:					
2. Randomiserades patienterna till de olika åtgärderna? Vilken randomiseringsmetod?					
Kommentar:					
3. Var grupperna likvärdiga vid studiens start?					
Kommentar:					
4. Följdes alla patienter upp som randomiserades?					
Kommentar:					
5. Analyserades patienterna i den grupp som de ursprungligen randomiserades till?					
Kommentar:					
6. Var patienter och forskningspersonal blindade avseende åtgärd?					
Kommentar:					
7. Var den som utvärderade resultatet blindad avseende åtgärd?					
Kommentar:					
8. Behandlades grupperna likvärdigt ur alla andra aspekter än åtgärden?					
Kommentar:					
Bevisvärde	Högt	Medelhögt	Lågt		
Kommentar					
Relevans för svenska förhållanden	Ja	Nej	Oklart		

Bilaga 3. Metodologiska termer och begrepp

Bias	Systematiskt fel som snedvrider resultaten i en undersökning
Confounder	En faktor som påverkar resultaten när orsakssamband studeras genom att confoundern är relaterad till såväl den studerade variabeln som utfallet i studien
Diagnos	Fastställande eller konstaterande av att sjukdom föreligger
Fall-kontrollstudie	Metod att retrospektivt studera samband mellan viss exponering och ett utfall såsom sjukdom eller missbildning. Personer som har det problem som ska studeras ("fallen") jämförs beträffande exponering med "kontroller" som saknar detta problem
Fallserie	En konsekutiv serie av individer med samma sjukdom eller tillstånd
Incidens	Antalet fall av en viss sjukdom som uppträder i en befolkning under viss tid; anges t ex som antalet diagnoser per 1 000 invånare per år
Kohortstudie	En observationsstudie. En kohort utgörs av personer som har vissa definierade egenskaper gemensamt, och som sedan följs över tid

Konfidensintervall	Ett intervall som med viss angiven sannolikhet (ofta 95 procent) innefattar det sanna värdet av t ex ett medelvärde eller en oddskvot. Vanligen anges övre och nedre gränsen för konfidensintervallet
Kostnadsanalys (kostnads-minimeringsanalys)	Hälsoekonomisk utvärdering där effekterna av jämförda alternativ antas likvärdiga, varför jämförelsen endast avser kostnadssidan
Kostnadseffektanalys	Hälsoekonomisk utvärdering där man använder ett endimensionellt effektmått, såsom antal vunna levnadsår, antal upptäckta fall, etc. Resultatet redovisas ofta i en så kallad inkrementell kostnadseffektkvot, där kostnadsskillnaden mellan jämförda alternativ relateras till effektskillnaden
Likelihood-kvot för ett positivt test	Anger sannolikheten att erhålla ett positivt testresultat om sjukdom föreligger i förhållande till att erhålla samma testresultat om sjukdom ej föreligger
Likelihood-kvot för ett negativt test	Anger sannolikheten att erhålla ett negativt testresultat om sjukdom föreligger i förhållande till att erhålla samma testresultat om sjukdom ej föreligger
Metaanalys	Statistisk metod för att i en systematisk översikt kombinera data till ett mått på genomsnittlig effekt. Se systematisk översikt
Negativt prediktivt värde	Anger sannolikheten för att en individ med ett negativt testresultat är frisk. Beräknas som andelen av alla med negativt testutfall som är friska
Observationsstudie	Studie där ingen intervention vidtas. Till exempel ekologisk undersökning, tvärsnittsundersökning, kohortundersökning och fall-kontrollundersökning

Positivt prediktivt värde	Anger sannolikheten för att en individ med ett positivt testresultat är sjuk. Beräknas som andelen av alla med positivt testutfall som är sjuka
Prevalens	Mått på sjukdomsförekomst: antalet personer som vid en viss tidpunkt har en viss sjukdom. Uttrycks t ex som antal sjuka per 1 000 personer eller som andel av hela landets befolkning
Prospektiv undersökning	Studie som är ”framåtblickande”, dvs data om varje deltagare börjar insamlas vid den tidpunkt han eller hon tas in i undersökningen
p-värde	Uttryck för graden av statistisk signifikans, utgör mått på sannolikheten att av slumpen få det erhållna resultatet
Randomiserad kontrollerad undersökning	Studiedesign där deltagarna slumpmässigt fördelas till olika interventionsalternativ, kan vara aktiv intervention jämfört med en kontrollgrupp eller randomisering mellan olika aktiva interventioner
Referensmetod	Vid screening eller diagnostik den metod som den studerade metoden testas emot. Referensmetoden är den metod som anses ha den bästa diagnostiska träffsäkerheten
Resultatmått	I en studie det utfall som studien avser att analysera
Retrospektiv undersökning	En undersökning som är ”tillbakablickande”, dvs utnyttjar data som är anskaffade, respektive händelser som inträffat, innan undersökningen startades

ROC-kurva (”Receiver operating characteristic curve”)	Anger relationen mellan en testmetods sensitivitet och andel falskt positiva testresultat (1 minus specificitet)
Screening	Undersökning av en population för att identifiera riskfaktorer för sjukdom eller tidiga stadier av en sjukdom, innan den givit symtom
Sensitivitet	Anger en testmetods förmåga att identifiera sjukdom. Beräknas som andelen av de undersökta med sjukdom där testmetoden utfaller positivt
Specificitet	Anger en testmetods förmåga att utesluta sjukdom. Beräknas som andelen av de undersökta utan sjukdom där testmetoden utfaller negativt
Studiedesign	Hur en studie är planerad för att besvara den aktuella frågeställningen
Studiepopulation	De individer som ingår i en studie
Systematisk översikt (systematic review)	En systematisk granskning av litteraturen rörande en viss frågeställning, där granskningen följer ett i förväg uppställt protokoll. En systematisk översikt kan men behöver inte innehålla en statistisk analys (metaanalys)
Testmetod	Vid screening eller diagnostik den (nya) metod som ska testas mot en tidigare beprövad metod (referensmetod)
Tvärsnittsstudie (cross-sectional study)	En undersökning av en definierad grupp personer som utförs vid ett enda tillfälle

Beräkning av vanligen använda mått för diagnostisk träffsäkerhet ("diagnostic accuracy")

		Referensmetoden		
Utfall av testmetoden	sjuka	friska		summa
Positivt testresultat	a = sant positiva	b = falskt positiva		a + b
Negativt testresultat	c = falskt negativa	d = sant negativa		c + d
Summa	a + c	b + d		a + b + c + d

Sensitivitet	$a/(a + c)$
Specificitet	$d/(b + d)$
Positivt prediktivt värde	$a/(a + b)$
Negativt prediktivt värde	$d/c + d$
Andelen testpositiva	$(a + b)/(a + b + c + d)$
Andelen falskt positiva testresultat ("FPR")	$b/(b + d)$; anges ibland som $b/(a + b)$
Andelen falskt negativa testresultat ("FNR")	$c/(a + c)$; anges ibland som $c/(c + d)$
Likelihood-kvot för ett positivt testresultat	sensitivitet/(1 – specificitet)
Likelihood-kvot för ett negativt testresultat	$(1 - \text{sensitivitet})/\text{specificitet}$
Prevalens	$(a + c)/(a + b + c + d)$

Bilaga 4. Ordlista

Abdomen	Buk, bukhåla
Abdominellt	Via buken
Adnex	Gemensam benämning på äggstockar och ägglodare
Amnion	Fosterhinna som omsluter foster och fostervatten
Anamnes	Sjukhistoria
Anencefali	Avsaknad av hjärna
Aneuploidi	Onormalt antal kromosomer
Aneurysm	Pulsåderbräck
Angulär	Vinkel
Anomalier	Avvikelse från det normala
Antenatal	Före födelsen
Aspiration	In- eller utsugning av gaser eller vätskor
Atresi	Frånvaro av naturlig kanal, öppning eller mynning
Bakhorn	De bakre utskotten av ryggmärgens grå substans
Bilateral	Tvåsidig, belägen på båda sidor

Bioeffekt	Biologisk effekt, den effekt som utövas på den levande vävnaden
Biometri	Statistisk bearbetning av biologiska mätvärden
Brachycephali	Kortskalle
Cekalpolen	Vanligen benämning på den del av grovtarmen som är belägen nedanför tunntarmens inmyning i grovtarmen
Cervix	Halsliknande bildning
Cervix uteri	Livmoderhalsen
Cisterna magna	Hålrummet mellan hjärnans spindelvävshinna och mjuka hinna, vid hjärnbasen mellan lillhjärnan och den förlängda mären
CMV	Cytomegalovirus. Kan ge upphov till infektion under fosterlivet.
Coarctatio aortae	Förträngning av stora kroppspulsådern
Cordocentes	Blodprov från navelsträngen
Corpus callosum agenesi	Utebliven bildning av hjärnbalken
Cystiskt hygrom	Cysta med vattnigt innehåll
Cytogenetik	Den del av ärftlighetsforskningen som är inriktad på studier av kromosomer och gener
Dilatation	Utvidgning
Diskordans	Bristande eller obefintlig överensstämmelse

Distal	Belägen bort från centrum eller ursprunget
Ductus venosus (DV)	Kärlstruktur som förbinder navelvenen med fostrets nedre hälven och det högra förmaket i hjärtat
Ekokardiografi	Registrering av hjärtats elektriska aktivitet
Ektopisk	Felaktigt läge utanför den normala platsen
Esofagus	Matstrupen
Etiologin	Sjukdomsorsak
FISH	Fluorescent in situ hybridisering
Förmaksseptum-defekt	Defekt i väggen mellan hjärtats två förmak
Gestation	Graviditet
Hemangiom	Blokkärlssvulst ("eldsmärke")
Hemokromatos	Sjukdom med järnavlagring i organen
Hepatiskt	Hörande till levern (hepar = lever)
Herpesvirus	Virusgrupp som ger upphov till smärtsamma sår i slemhinnor och hud. Kan ge upphov till infektion under fosterlivet.
Histopatologi	Läran om sjukliga vävnadsförändringar och därav följande mikroskopiska förändringar
Hypertoni	Används vanligen i betydelsen högt blodtryck
Hypoplasi	Ofullständig utveckling eller underutveckling

Intrauterin	Belägen inne i livmodern
Invasiv	Tränger in i vävnader
IUGR	”Intra uterine growth retardation” engelsk term för tillväxthämning hos fostret i livmodern
Karyotyp	Kromosomuppsättning
Klinodaktyli	Onormal krökning av fingrarna i sidled
Kongenital	Medfödd
Konkordans	Överensstämmelse
Korionvilli	Moderkaksceller
Koronar	Kransform, används vanligen om hjärtats kranskärl
Korionvillibiopsi (CVS)	Moderkaksprov
Kylotorax	Lymfvätska i brösthålan
Lateral	Belägen vid sidan
Lesion	Skada eller sjuklig förändring
Letal	Dödlig
Lissencefali	Störning i hjärnans veckbildning
Lymfangiom	Lymfkärlssvulst
Malformation	Missbildning

Maternella	Från modern
Mesenterium	Tarmkäxet
Miller-Diekers syndrom (MDS)	Ovanligt medfött tillstånd med allvarlig hjärnmissbildning och andra missbildningar beroende på förlust av flera gener (arvsanlag)
Morfologi	Läran om organismens ytter form och inre struktur
MoM	Multiples of the median
Mosaicism	Celler med olika kromosomuppsättningar i samma prov
MR	Magnetisk resonanstomografi
Multiple pterygium syndrom	Ovanligt medfött tillstånd som karakteriseras främst av kortvuxenhet, ansiktsmissbildningar och nackveck, men flera andra missbildningar samt utvecklingsrubbnig kan ingå
Myelomeningocele	Ryggmärgs- och hjärnhinnebräck
Neurosonografi	Ultraljudsundersökning av neuroorganen
Noonans syndrom	Medfött tillstånd som orsakas av en mutation(skada) på en gen (arvsanlag) i kromosom 12. Kännetecknas vanligen av kombinationen medfött hjärtfel, kortvuxenhet och speciellt utseende, men de individuella variationerna kan vara stora
NT	Nuchal translucency, engelsk term för nackupplärning

Obstetrik	Läran om förlossningskonst
Obstruktion	Förträngning
Oligohydramnios	Minskad mängd fostervatten
Organogenes	Organens uppkomst och utveckling
PAD	Patologisk anatomisk diagnos
Papillarmuskulatur	Muskeltrådar som förbinder hjärtklaffen mellan förmak och kammare med hjärtväggen
Parvovirus	Virus som kan orsaka erythema infectiosum (femte sjuken). Kan ge upphov till infektion under fosterlivet
Placenta	Moderkakan
Postnatal	Efter födelsen
Postpartala	Efter förlossningen
Pre-eklampsi	Havandeskapsförgiftning
Prenatal	Före födelsen
QF-PCR	Kvantitativ fluorescent polymeraskedjereaktion
Regurgitation	Bakåttflöde
Rubella	Röda hund. Kan ge upphov till infektion under fosterlivet.
Sagittal	Ett plan som framifrån eller bakifrån skär i kroppens längsriktning

”Sandal gap”	Stort avstånd mellan stortån och andra tån
Skelettdysplasi	Missbildning, rubbning i utvecklingen av skelettet
Sonograf	Ultraljudsapparat
Spina bifida	Kluven ryggrad
Talipes	Klumpfot
Teratom	Blandsvulst med flera olika vävnader
Toxoplasma gondii	Parasit som kan ge upphov till infektion under fosterlivet
Transcervikalt	Genom livmoderhalskanalen
Transplacentärt	Genom moderkakan
Transposition	I bemärkelsen hjärtfel: felaktig avgång av stora kroppspulsådern och lungpulsådern från hjärtat
Tricuspidalis	Hjärtklaffen mellan höger förmak och kammare
Trimestern	Tremånadersperiod, används för indelning av graviditeten (första, andra respektive tredje trimestern)
Trisomi 18	Tillskott av en extra kromosom 18
Trisomi 21	Tillskott av en extra kromosom 21
Uropati	Sjukdom i de urologiska organen
Uteroplacentär	Hör samman med både livmoder och moderkaka

Uterus	Livmodern
Varicella	Vattkoppor. Kan ge upphov till infektion under fosterlivet
Ventrikelomegali	Förstoring av hjärnans håligheter
Ventrikelseptumdefekt	Defekt i väggen mellan hjärtats två kamrar

Rapporter publicerade av SBU

Gula rapporter

- Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
- Metoder för att främja fysisk aktivitet (2006), nr 181
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (uppdatering) (2006), nr 180
- Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), nr 177/1+2
- Riskbedömningar inom psykiatri – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
- Bettavvikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
- Behandling av ångestsyndrom (2005), nr 171/1+2
- Förebyggande åtgärder mot fetma (2004), nr 173
- Måttligt förhöjt blodtryck (2004), två volymer, nr 170/1+2
- Kronisk parodontit – prevention, diagnostik och behandling (2004), nr 169
- Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3
- Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167
- Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2
- Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164
- Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2
- Att förebygga karies (2002), nr 161
- Fetma – problem och åtgärder (2002), nr 160
- Behandling med östrogen (2002), nr 159
- Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism (2002), tre volymer, nr 158/1+2+3
- Behandling av alkohol- och narkotikaproblem (2001), två volymer, nr 156/1+2
- Cytostatikabehandling vid cancer/Chemotherapy for cancer (2001), två volymer, nr 155/1+2
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (2000), nr 153
- Behandling av astma och KOL (2000), nr 151
- Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi (2000), nr 150
- Ont i ryggen, ont i nacken (2000), två volymer, nr 145/1+2
- Behandling av urininkontinens (2000), nr 143
- Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering (1999), nr 146
- Prognostiska metoder vid akut kranskärlsjukdom (1999), nr 142
- Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet (1998), nr 139
- Metoder för rökavvänjning (1998), nr 138
- Reumatiska sjukdomar, Volym 1, Analys av området (1998), nr 136/1
- Reumatiska sjukdomar, Volym 2, Litteraturgranskning (1998), nr 136/2
- Att förebygga sjukdom – med antioxidanter, Volym 1 (1997), nr 135/1
- Antioxidanter, Cancersjukdomar (1997), två volymer, nr 135/2:1+2:2
- Att förebygga sjukdom i hjärta och kärl (1997), nr 134

Behandling med neuroleptika (1997), två volymer, nr 133/1+2
Behandling med östrogen (1996), nr 131
Strålbehandling vid cancer, Volym 1 (1996), nr 129/1
Strålbehandling vid cancer, Volym 2, Litteraturgranskning (1996), 129/2
Mätning av bentäthet (1995), nr 127
Massundersökning för prostatacancer (1995), nr 126
Trafikolycksfall (1994), nr 122
Måttligt förhöjt blodtryck (1994), nr 121
Gendiagnostik med PCR (1993), nr 118
Retinopati vid diabetes – värdet av tidig upptäckt (1993), nr 117
Slangenfall (1992), nr 116
Magnetisk resonanstomografi (1992), nr 114
Epilepsikirurgi (1991), nr 110
Benmärgstransplantation (1991), nr 109
Ont i ryggen – orsaker, diagnostik och behandling (1991), nr 108
Gastroskopi – vid utredning av ont i magen (1990), nr 104
Ont i ryggen – ett samhällsproblem (1989), nr 107
Stötvågsbehandling av njursten och gallsten (1989), nr 106
Kärlkirurgi vid åderförkalkning i benen (1989), nr 105
Preoperativa rutiner (1989), nr 101

Vita rapporter

Volym och kvalitet (2005), nr 179
Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178
ADHD hos flickor (2005), nr 174
Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163
Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157
Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154
Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152
Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149
Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148
Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147
Patient–läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144
Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2
Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101
Smärtor i bröstet: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandling (1998), nr 140
Sveriges ekonomi och sjukvårdens II, Konferensrapport (1998), nr 137
Längre liv och bättre hälsa – en rapport om prevention (1997), nr 132
Sveriges ekonomi och sjukvårdens I, Konferensrapport (1995), nr 128
Den medicinska utvecklingen i Sverige 1960–1992 (1995), nr 124
Behov av utvärdering inom sjuksköterskans arbetsområde (1994), nr 123
Behov av utvärdering i psykiatrin (1992), nr 112

SBU Alert-rapporter

Utvärdering av nya metoder inom hälso- och sjukvården. Finns i pdf-format på www.sbu.se/alert

Engelska rapporter

Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E
Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2
Sickness absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl
Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2
Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E
Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E
Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E
Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2
CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141E
Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241
Suppl 739 (1997), 127/suppl
Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130E
Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl
Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl
Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer, Suppl 9 (1996), 126/suppl
Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), no 125E
Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine, Volume 238
Suppl 737 (1995), 121/suppl
CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), no 120E
Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), no 119E
Stroke (1992), no 116E
The Role of PTCA (1992), no 115E
The Problem of Back Pain – Conference Report (1989), no 107E
Preoperative Routines (1989), no 101E

