

Metoder för tidig fosterdiagnostik

SBU:s rapport om metoder för tidig fosterdiagnostik bygger på en systematisk och kritisk genomgång av den vetenskapliga litteraturen på området.

Rapporten ingår i en rapportserie som publiceras av SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering).

Denna skrift är ett särtryck av sammanfattning och slutsatser från rapporten, vilka har godkänts av SBU:s styrelse och råd.

Metoder för tidig fosterdiagnostik

En systematisk litteraturöversikt

SBU:s styrelse och råd

Kansli

NINA REHNQVIST
Direktör, SBU

Styrelse

KERSTIN HAGENFELDT
Karolinska Institutet
(Ordförande)

HÅKAN BILLIG
Vetenskapsrådet

HÅKAN CEDER
Socialstyrelsen

ANNA-KARIN EKLUND
Vårdförbundet

ANNA ENGSTRÖM-LAURENT
Svenska Läkaresällskapet

ANN HEDBERG BALKÅ
Sveriges Kommuner och
Landsting

SVEN-OLOF KARLSSON
Sveriges Kommuner och
Landsting

BJÖRN KLINGE
Karolinska Institutet

EVA NILSSON BÅGENHOLM
Sveriges läkarförbund

HÅKAN SÖRMAN
Sveriges Kommuner och
Landsting

GUNNAR ÅGREN
Statens folkhälsoinstitut

Råd

DAVID BERGQVIST
Akademiska sjukhuset,
Uppsala (Ordförande)

ANDERS ANELL
Institutet för hälso- och
sjukvårdsekonomi, Lund

BJÖRN BEERMANN
Läkemedelsverket, Uppsala

CECILIA BJÖRKELUND
Göteborgs universitet

LISA EKSELIUS
Uppsala universitet

MATS ELIASSON
Sunderby sjukhus, Luleå

SÖLVE ELMSTÅHL
Universitetssjukhuset MAS,
Malmö

MIKAEL HELLSTRÖM
Sahlgrenska sjukhuset,
Göteborg

ANDERS LINDGREN
Socialdepartementet

KERSTIN NILSSON
Universitetssjukhuset,
Örebro

OLOF NYRÉN
Karolinska Institutet, Solna

JAN PALMBLAD
Karolinska Institutet

MÅNS ROSÉN
Socialstyrelsen

BJÖRN SJÖSTRÖM
Högskolan i Skövde

GUNNEVI SUNDELIN
Umeå universitet

GUNNEL SVENSÅTER
Malmö högskola

Sammanfattning av SBU:s rapport om:

Metoder för tidig fosterdiagnostik

En systematisk litteraturöversikt

November 2006

Projektgrupp:

Kerstin Nilsson
(ordförande)

Viveka Alton
(projektledare)

Ove Axelsson

Hans Bokström

The-Hung Bui

Elizabeth Crang-Svalenius

Ingemar Eckerlund

(biträdande projektledare)

Susanne Eksell

(projektassistent)

Peter Lindgren

Rurik Löfmark

Karel Maršál

Sissel Saltvedt

Katarina Tunón

Lil Valentin

Externa granskare:

Ulf Kristoffersson

Tore Nilstun

Kjell Å Salvesen

Ann Tabor

Ulla Waldenström

Rapport: *Metoder för tidig fosterdiagnostik*

Typ: *Systematisk litteraturöversikt* • ISBN: 978-91-85413-13-3

ISSN: 1400-1403 • Rapportnr: 182 • Utgivningsår: 2006

SBU:s 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 nackuppkklaringsmätning 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 (nackuppkklaringsmätning, 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 polymeraskedjereaktion (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 nackuppkklaringsmätning och om ökad nackuppklarning eller ökad risk för kromosomavvikelse enligt nackuppklarning 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 nackuppklarning 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.

SBU:s 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, psykolo-

giska, 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 kromosomavvikelse), dels förlust eller förändring av delar av kromosomer (strukturella kromosomavvikelse). 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 litteraturgenomgången:

- Vilken diagnostisk träffsäkerhet ("accuracy") har de metoder som används vid tidig fosterdiagnostik för att påvisa kromosomavvikelse respektive strukturella missbildningar?
- Vilka risker finns dokumenterade med de använda metoderna?
 - för den gravida kvinnan?
 - för fostret?
- Vilken kunskap finns om de olika metodernas kostnads-effektivitet?
- 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 mm.
- 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 graviditetslängd 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.

Resultatmätt

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 över-

stiger 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 kromosomavvikelse respektive strukturella missbildningar där testmetoden utfallit med ett positivt resultat.

Specificiteten har beräknats som andelen av alla undersökta foster utan några kromosomavvikelse 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 kromosomavvikelse 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, fosterskada 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 kromosomavvikelse, metoder för att upptäcka strukturella missbildningar, säkerhetsaspekter, hälsoekonomi, etiska, sociala och psykologiska aspekter samt kvalitetssäkring.

Metoder för att upptäcka kromosomavvikelse

Sannolikheten för vissa kromosomavvikelse (trisomier) ökar med kvinnans ålder vid graviditeten. Kromosomavvikelse kan vara förknippade med utvecklingsstörningar och medfödda missbildningar, men det finns en stor variation i hur detta kommer till uttryck. Kromosomavvikelse 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.

Kromosomavvikelse 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 kromosomavvikelse som möjligt, samtidigt som så få kvinnor som möjligt ska behöva genomgå invasiv provtagning med åtföljande risk för missfall.

Ultraljudsmätning av nackupplarning hos foster som screeningsmetod för Downs syndrom

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

SLUTSATSER

1. Sensitiviteten för nackupplarningscreening för upptäckt av Downs syndrom i en allmän grupp gravida kvinnor som inte utvalts pga särskilda omständigheter (oselekerad population) varierar mellan 43 och 92 procent. (Evidensstyrka 1)
2. Andelen kvinnor som vid nackupplarningscreening får besked om ökad risk (andelen positiva testresultat) för kromosomavvikelse är mindre än 5 procent i de flesta studier av oselekerade populationer. Till största delen kommer dessa att utgöras av falskt positiva testresultat. (Evidensstyrka 1)

3. Nackupplarningscreening 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 nackupplarningscreening 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 nackupplarning hos foster med normal eller okänd kromosomuppsättning innebär ökad risk för missbildning, och möjligen även för missfall. (Evidensstyrka 3)

Ultraljudsmätning av nackupplarning hos foster som screeningsmetod för andra kromosomavvikelse

SLUTSATSER

1. Sensitiviteten för nackupplarningscreening för upptäckt av andra kromosomavvikelse 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

Ultraljudsundersökning 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 oselektade 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)

Dopplerultraljudsundersökningar

Hos foster med avvikelse avseende kromosom 18 respektive 21, och hos foster med ökad nackuppklarning har avvikelser i blodflödeshastighet rapporterats vid undersökning med dopplerultraljud i ductus venosus (en kärlstruktur som förbinder navelvenen med fostrets nedre hälven och det högra hjärtförmaket) och i trikuspidalklaffen (klaffen mellan hjärtats högra förmak och kammare). Detta har medfört att metoden diskuterats som screeningsmetod för kromosomavvikelse. 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 kromosomavvikelse och/eller hjärtmissbildning. (Evidensstyrka 2)
2. Det saknas vetenskapligt stöd för att använda dopplerultraljudsundersökningar under första trimestern som screeningsmetod för kromosomavvikelse 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 kromosomavvikelse har huvudsakligen belysts i forskningssammanhang och är inte tillräckligt vetenskapligt utvärderad i klinisk praxis.

SLUTSATSER

1. Vissa ultraljudsmarkörer (tjockt nackskinn, ekogent hjärtfokus, hyperekogen 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 kromosomavvikelse.

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 koriongonadotropin)
- trippeltest (alfa-fetoprotein + humant koriongonadotropin + okonjugerat östriol)
- kvadrupeltest (alfa-fetoprotein + humant koriongonadotropin + 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 kromosomavvikelse 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 nackuppkklaringsmätning.

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 procent 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 nackuppkklaringsmätning 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 interfasa (snabb) fluorescent in situ hybridisering (FISH) och kvantitativ fluorescent polymerkedjereaktion (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 rutinultraljudsundersökning 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 fostermissbildningar 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 fostermissbildningar 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 missbildningar 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 missbildningar upptäcks tidigare. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för säker slutsats.

Metoder för att upptäcka hjärtfel

Hjärtfel är den vanligaste medfödda missbildningen. 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

nackupplarning 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 rutinultraljundsundersökning vid 18–22 graviditetsveckor varierar mellan 0 och 66 procent. Om en rutinultraljundsundersökning utförs vid 12–14 graviditetsveckor är motsvarande siffra 0 till 58 procent. (Evidensstyrka 1)
2. Mätning av nackupplarning 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 nackupplarningsmätning och om ökad nackupplarning 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 vänsterkammahypoplasi) 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 graviditetens längd 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 dopplerultraljudsundersökningar 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 kromosomavvikelse 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 nackuppklarningsmätning 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 rättvisepincipen. 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. Nackuppkarningsmätning erbjöds inte av någon klinik som rutinundersökning till alla gravida, men 13 kliniker erbjöd nackuppkarningsmätning antingen till selekterade grupper eller vid önskemål från kvinnan. Sammanlagt utfördes cirka 8 000–9 000 nackuppkarningsundersökningar 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 kostnadskillnaden 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 kromosomavvikelse baserade på svenska förhållanden.

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), två volymer, nr 177/1+2
Bettavvikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
Behandling av ångestsyndrom (2005), två volymer, 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
Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism (2002), tre volymer, nr 158/1+2+3
Att förebygga karies (2002), nr 161
Fetma – problem och åtgärder (2002), nr 160
Behandling med östrogen (2002), nr 159
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 + nr 135/2:2

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
Slaganfall (1992), nr 116
Magnetisk resonanstomografi (1992), nr 114
Epilepsikirurgi (1991), nr 110
Benmargstransplantation (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 äderförkalkning i benen (1989), nr 105
Preoperativa rutiner (1989), nr 101

Vita rapporter

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178
Volym och kvalitet (2005), nr 179
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 E102
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr E101
Smärtor i bröstet: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandling (1998), nr 140

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

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 psykiatri (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), 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
Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer, Suppl 9 (1996), 126/suppl
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
Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130E
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

Vill du beställa dessa rapporter?

Alla rapporter kan beställas via www.sbu.se, telefon 08-412 32 00 eller fax 08-411 32 60. Se även beställningskupongen.

Regeringens uppdrag till SBU innebär i korthet följande:

- SBU ska utvärdera hälso- och sjukvårdens metoder genom att systematiskt och kritiskt granska det vetenskapliga underlaget på området.
- SBU:s utvärderingar ska omfatta såväl medicinska aspekter som etiska, sociala och ekonomiska konsekvenser av att medicinska och odontologiska metoder sprids och tillämpas.
- SBU:s utvärderingar ska sammanställas, presenteras och spridas på ett sådant sätt att alla berörda har möjlighet att ta del av kunskaperna.
- SBU ska genom informations- och utbildningsinsatser medverka till att dessa kunskaper används för att rationellt utnyttja givna resurser inom hälso- och sjukvården.
- SBU ska tillvarata nationella och internationella erfarenheter och resultat på området samt vara ett fokus i Sverige när det gäller utvärdering av medicinska metoder. Arbetet ska bedrivas på ett sådant sätt att verksamheten röner framgång och respekt såväl nationellt som internationellt.