

Rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 11-2008

Systematisk kunnskapsoppsummering



Bakgrunn: Kunnskapssenteret fikk i 2006 oppdrag å vurdere effekt og diagnostisk verdi av rutinemessig ultralyd i første og tredje trimester i svangerskapet, både på mors og fosterets helse. Fagmiljøene har uttrykt ønske om at myndighetene vurderer om det også skal tilbys rutinemessig ultralydundersøkelse i første og tredje trimester. **Metode:** Vi søkte etter systematiske oversikter og nyere enkeltstudier i juni 2006 og søket ble oppdatert i november 2007. Vi "hånd søkte" også etter rapporter og retningslinjer i "Guidelines Finder" via Helsebiblioteket. Studier ble innhentet etter internasjonalt aksepterte kriterier for kunnskapsoppsummeringer, og kriteriene var fastsatt på forhånd. **Resultat:** Ultralydundersøkelse i første halvdel av svangerskapet resulterte gjennomgående i en mer presis terminberegning, det vil si som oftere "traff" reell fødselsdato ± 14 dager (ultralyd var mer presis enn metode basert på kvinnens siste menstruasjon). • Ultralydundersøkelse for nakkeoppklaring (NT) er mer effektivt enn vurdering basert på kvinnens alder for å finne Downs syndrom. Vi fant at undersøkelse i andre trimester hadde lavere sensitivitet for å finne foster med kromo-

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavs plass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

www.kunnskapssenteret.no

Rapport: ISBN 978-82-8121-203-9 ISSN 1890-1298

nr 11–2008

 **kunnskapssenteret**

(fortsettelsen fra forsiden)

somfeil enn i første trimester. • For påvisning av hjertefeil fant vi at undersøkelse av nakkeoppklaring er en moderat til lite effektiv metode for å finne alvorlige hjertefeil. • For spørsmålet om effekten av ultralydundersøkelse i tredje trimester fant vi få resultater som tyder på at rutinemessig ultralydundersøkelse gir helsegevinst. • Rutinemessige screeningprogrammer har ikke ført til økt forekomsten av angst og depresjon eller bekymringer blant de fleste gravide. • Det ser ut til at kvinner får god informasjon, men det er utfordringer i å informere godt om nakkeoppklaringer og blodprøver. **Konklusjon:** Basert på forskningslitteraturen, finner vi ingen tilleggseffekt av å innføre rutinemessig ultralydundersøkelse i første trimester (uke 11 – 13) eller i tredje trimester (uke 32 – 34). Dersom man vurderer å undersøke for å finne fostre med økt risiko for kromosomfeil, er undersøkelse i første trimester, kombinert med blodprøve, mest hensiktsmessig.

Tittel	Rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	Røttingen, John-Arne <i>direktør</i>
Forfattere	Reinar, Liv Merete, <i>forskningsleder</i> (prosjektleder) Smedslund, Geir, <i>seniorforsker</i> Fretheim, Atle, <i>forskningsleder</i> Hofmann, Bjørn, <i>etiker</i> Thürmer, Hanne, <i>avdelingsdirektør</i>
ISBN	978-82-8121-203-9
ISSN	1890-1298 (Kunnskapssenterets rapportserie)
Rapport	Nr 11 2008
Prosjektnummer	326
Rapporttype	Systematisk kunnskapsoppsummering
Antall sider	129
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet (tidligere Sosial- og helsedirektoratet)
Sitering	Reinar LM, Smedslund G, Fretheim A, Hofmann, B, Thürmer H. Rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet. Rapport Nr 11 2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, juni 2008

Forkortelser og utvalgte ordforklaringer

Diagnostisk verdi	Omfatter den diagnostiske metodens testegenskaper, teknisk ytelse, presisjon, terapeutisk betydning og betydning for helse og for sikkerhet ved bruk
Dobbeltest	To serummarkører i blodprøve fra kvinnen – i denne rapporten: beta hCG og PAPP-A
Doppler	Metode som bruker lydbølger for å måle sirkulasjonen i blodkar, for eksempel i navlestrengsblodkarene mellom foster og morkake, i fosterhjertet, og internt i morkaken.
FPR	Falskt positiv rate
HTA	Health Technology Assessment (medisinsk metodevurdering) Metodevurderinger er systematiske oppsummeringer og vurderinger av tilgjengelig vitenskapelig litteratur om effekter av et tiltak eller diagnostikk.
KUB	Kombinert ultralyd og blodprøver (Nakkeoppklaring, beta hCG og PAPP-A)
KI	Konfidensintervall
Nakkeoppklaring	Væske i underhuden lokalisert til nakken hos noen foster. Kan måles i svangerskapsuke 11+0 til 13+6
NT	Nakkeoppklaring (“nuchal translucency”)
OR	Odds ratio
RCT	Randomisert, kontrollert studie.
RR	Relativ risiko
Screening	Undersøkelser av en populasjon for å finne risikofaktorer for sykdommer eller tidlig stadium av en sykdom før den gir symptomer.
Sensitivitet	Andelen av individer med sykdom som har positiv test, altså testens evne til klassifisere syke som syke.
Spesifisitet	Andelen av friske individer som har negativ test, altså testens evne til å klassifisere de friske som friske.
Systematisk oversikt	Oversiktsartikkel hvor forfatterne har brukt en systematisk og tydelig fremgangsmåte for å finne, vurdere og oppsummere all (relevant, pålitelig og tilgjengelig) forskning om et spørsmål.
Svangerskapslengde	Uke 11+0= 11 fullgatte uker, uke 13+6 = tretten uker og seks dager.
Se også flere og mer utfyllende ordforklaringer i Vedlegg 2	

Oppsummering

Kunnskapssenteret fikk i 2006 i oppdrag å vurdere effekt og diagnostisk verdi av rutinemessig ultralyd i første og tredje trimester, i tillegg til ultralydundersøkelsen i andre trimester. I dag får alle gravide i Norge tilbud om rutinemessig ultralydundersøkelse i andre trimester (uke 17 – 19). Den nåværende undersøkelsen gir i hovedsak informasjon som brukes til å fastsette termin, avklare antall fostre, morkakens plassering og om fosterets anatomi og utvikling. Vi fant ingen generell tilleggseffekt av å innføre rutinemessig ultralydundersøkelse i første trimester (uke 11 – 14) eller i tredje trimester (uke 32 – 34). Men en vesentlig effekt av å innføre tidligere ultralydundersøkelse er at den gir informasjon som brukes for å finne fostre med økt risiko for kromosomfeil. For dette er undersøkelse i første trimester, kombinert med blodprøve, mest hensiktsmessig. Kombinert ultralydundersøkelse og blodprøver tidlig i svangerskapet gir bedre indikasjon på å finne foster med økt risiko for kromosomfeil (og dermed færre aborter som følge av fostervannsprøver) enn fostervannsprøve basert på mors alder.

Det synes ikke å være forskjeller av betydning mellom ultralydundersøkelse i første eller andre trimester på terminfastsettelse. Når det gjelder flerlingesvangerskap vil undersøkelse i første trimester gi tilleggsinformasjon om at tvillinger har hver sin eller felles morkake. Ultralydundersøkelse for nakkeoppklaring i svangerskapsuke 11+0 til uke 13+6 supplert med blodprøve(r) (KUB), er en effektiv metode for å finne fostre med økt risiko for Downs syndrom og gir en høyere sensitivitet enn ultralydundersøkelse kun i andre trimester, eller risikovurdering basert på mors alder. Alvorlige strukturelle utviklingsavvik der det ikke foreligger kromosomfeil, vil avdekkes med større sikkerhet i andre enn i første trimester. Vi fant lite dokumentasjon for at rutinemessig ultralydundersøkelser i tredje trimester i tillegg til undersøkelser i andre trimester gir økt helsegevinst.

Ultralydtilbudet i uke 17-19 har høy oppmøteprosent. Basert på den litteraturen vi inkluderte ser det ikke ut til at rutinemessig ultralydundersøkelse i første og/eller andre trimester øker forekomsten av angst, uro eller bekymring hos flertallet av kvinnene. For de få kvinner som opplever positive funn (økt risiko for avvik) øker angstnivået, og selv om funnet avkreftes vil de være mer engstelige enn andre i resten av svangerskapet. Enkeltstudier tyder på at kvinner får god informasjon om ultralyd-undersøkelsene, men det er en utfordring å informere godt om nakkeoppklaringer og blodprøver.

I en konsensusrapport fra 1995 definerte ikke fagmiljøene i Norge ultralyd ved uke 17 til 19 som screening, men som en målrettet undersøkelse. Disse målrettede undersøkelsene er rutinemessige tilbud basert på frivillighet. Mange andre land definerer rutinemessig ultralyd i svangerskapet som en screening og det norske tilbudet har en oppslutning på minst 98 prosent – noe som kan betraktes som en screening. Når man diskuterer å innføre tilbud om flere ultralydundersøkelser i oppfølging av normale svangerskap, er det naturlig å underlegge disse undersøkelsene de samme krav som stilles til et screeningprogram. Det betyr at krav til diagnostisk presisjon, effekt av intervensjon, informasjon om undersøkelsen og oppfølging av funn må være standardisert og godt dokumentert.

Sammendrag

Bakgrunn

Ultralydundersøkelse tilbys i dag alle gravide i 17. til 19. svangerskapsuke. Hensikten med denne undersøkelsen er, i følge norske retningslinjer, å fastsette termin, og å få informasjon om antall fostre, morkakens plassering samt fosterets anatomi og utvikling. Undersøkerens kompetanse bestemmer hvor omfattende undersøkelse av fosterets anatomi og utvikling blir.

Tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 til 14 (11+0 – 13+6) kan bekrefte svangerskap med vitalt foster, fastsette termin, avklare antall foster og vurdere om tvillinger deler morkake. I tillegg kan man ved denne tidlige ultralyd måle nakkeoppklaring ("nuchal translucency" –NT) og finne noen utviklingsavvik.

Gravide får i dag ikke tilbud om rutinemessig ultralydundersøkelse i første trimester. Dersom de faller inn under kriterier for tilbud om fosterdiagnostikk kan ultralydundersøkelse i uke 11 til 14 med måling av NT kombinert med blodprøver (beta hCG og PAPP-A) være en del av utredningen (kombinert ultralyd og blodprøve - KUB). Gravide som får påvist økt risiko for utviklingsavvik kan også anbefales videre utredning og diagnostikk som fostervannsprøve eller morkakeprøve. Slik oppfølging av risikosituasjoner vil være individuell, og kan omfatte flere ultralydundersøkelser, blodprøver og invasive tester på ulike tidspunkt for å avklare diagnosen.

Omkring tre prosent av nyfødte har utviklingsavvik (prosentandelen avhenger av hvordan "utviklingsavvik" defineres). Ikke alle kan avdekkes i svangerskapet. Nedenfor angis forekomsten ved fødsel for noen av de tilstander det kan være aktuelt å undersøke for ved hjelp av ultralyd i svangerskapet.

Downs syndrom	1 av 700
Ryggmargsbrokk	1 av 400 - 500
Alvorlig hjertefeil	1 av 250
Gastroschisis (medfødt spaltetanning i buken)	1 av 2200-2300

Hensikten med denne rapporten er å vurdere effekten av rutinemessig ultralyd i første, andre og tredje trimester i svangerskapet, både på mors og fosterets helse.

Metode

Vi søkte etter rapporter, systematiske oversikter og nyere primærstudier i juni 2006, og oppdaterte søket i november 2007, i følgende databaser: The Cochrane Library, DARE, HTA CRD, Ovid Medline og Ovid EMBASE. Vi "hånd søkte" også etter rapporter og retningslinjer i "Guidelines finder" via helsebiblioteket.no.

Denne systematiske kunnskapsoppsummeringen er en "oversikt over systematiske oversikter". Systematiske oversikter er oversiktsartikler hvor forfatterne med utgangspunkt i et spørsmål har lett etter, kritisk vurdert og sammenfattet all god forskning på det aktuelle området.

Inklusjonskriterier:

Studiedesign: systematiske oversikter, Health Technology Assessment (HTA), nyere randomiserte, kontrollerte forsøk og nyere diagnostiske studier

Populasjon: gravide

Tiltak: ultralydundersøkelse uke 11 – 13+6., 17.-19. eller 32. – 34. svangerskapsuke (tredje trimester), +-spesifikke blodprøver, og doppler

Utfall: helse (morbiditet og mortalitet) hos fosteret, terminberegning, foreldrenes synspunkter, mors helse, "quality of life", kostnader, skade/bivirkninger.

Eksklusjonskriterier: artikler på andre språk enn engelsk og skandinavisk, oversiktsartikler og systematiske oversikter hvor metodene ikke tilfredsstilte de forhåndssatte kvalitetskravene, enkeltstudier som var rapportert i en inkludert systematisk oversikt.

Prosjektmedarbeiderne gikk parvis gjennom alle identifiserte titler og sammendrag uavhengig av hverandre. Artikler i fulltekst ble vurdert i henhold til inklusjonskriteriene. Vi vurderte den metodiske kvaliteten på inkluderte rapporter, systematiske oversikter og enkeltstudier ved hjelp av sjekklistene for aktuelt studiedesign. Den metodiske kvaliteten ble vurdert som høy, middels eller lav.

Resultater

Det var 890 unike treff fra søket i databasene. Av disse ble 81 artikler innehentet i fulltekst. Vi inkluderte åtte rapporter (HTA), seks systematiske oversikter, ni primærstudier samt ett konferansesammendrag. Oppdateringssøket ga i tillegg 1010 treff og vi supplerte med 27 nye rapporter og enkeltstudier.

Ultralydundersøkelse i første halvdel av svangerskapet (uke 11-13 eller uke 17-19) resulterte gjennomgående i en mer presis *terminberegning*, det vil si som oftere "traff" reell fødselsdato ± 14 dager (ultralyd var mer presis enn metode basert på kvinnens siste menstruasjon). Jo større forskjellen var, jo oftere gav ultralyd det riktige anslaget. I ca. 60 prosent av tilfellene resulterte ultralydundersøkelse i en seinere termin og i 30 prosent av tilfellene en tidligere termin. Meta-analyse av seks randomiserte forsøk (RCTer) viste en signifikant reduksjon av induksjoner pga overtid i gruppen som hadde fått tilbud om ultralydundersøkelse (odds ratio (OR) 0,61, 95 % konfidensintervall (KI) 0,52 til 0,72). Det var ikke forskjeller i perinatal dødelighet eller sykkelighet mellom gruppene som ble undersøkt i første eller andre trimester.

Resultatene fra inkluderte HTA-rapporter var at ultralydundersøkelse for nakkeoppklaring (NT) er mer effektivt enn vurdering basert på kvinnens alder for å finne *Downs syndrom*, det vil si *sensitiviteten* er høyere (73 til 93 prosent i en uselektert populasjon). KUB i første trimester har en høyere sensitivitet for *Downs syndrom* enn kun NT, med samme andel falskt positive testresultat (mindre enn fem prosent og under én prosent ved utredningsforløpets slutt).

Ultralydundersøkelser i *andre trimester* med tanke på kromosomfeil ble også vurdert. Basert på innhentet dokumentasjon fra to HTA-rapporter fant vi at undersøkelse i andre trimester hadde lavere sensitivitet for å finne foster med kromosomfeil enn i første trimester. Sensitivitet for å finne *Downs syndrom* i de forskjellige modellene varierte fra 45 til 100 prosent, med falske positive fra én til 37 prosent. Sensitiviteten økte når ultralydundersøkelsen ble supplert med blodprøver (trippeltest eller kvadrupeltest.) Dette, sammen med mors alder var den mest effektive metoden for å finne foster med økt risiko for *Downs syndrom* i andre trimester.

For påvisning av *hjerterfeil* fant vi, basert på to HTA-rapporter og én systematisk oversikt, at undersøkelse av nakkeoppklaring er en moderat til lite effektiv metode for å finne alvorlige hjerterfeil. Sensitiviteten for å finne hjerterfeil ved ultralydundersøkelse i svangerskapet er moderat til lav både i første og andre trimester. Sannsynligvis oppdages færre hjerterfeil ved screening i første enn i andre trimester, men dette avhenger av ultralydapparatets muligheter og kompetansen til den personen som utfører undersøkelsen. I praksis vil kvinner som i svangerskapet får påvist forøket NT uten kromosomavvik, bli tilbudt ytterligere undersøkelser av fosterhertet. Sensitiviteten for å finne alvorlige hjerterfeil i første trimester var fra 0 til 58 prosent. For screening i andre trimester var den mellom 0 og 66 prosent. Andelen funn som var falskt positive (ved utredningsforløpets slutt) var svært lav, omkring 0,1 prosent. Funn fra observasjonsstudier inkludert i oversiktene tyder på noe bedre prognose for barn som får påvist alvorlig hjerterfeil i svangerskapet enn for barn der diagnosen stilles etter fødsel.

Én randomisert studie har sammenliknet sensitiviteten for å finne hjerterfeil i første eller andre trimester. Sensitiviteten var 11 prosent, og andel testpositive var 0,09 prosent i første trimester. For andre trimester var sensitiviteten 15 prosent med andel testpositive 0,10 prosent. Denne forskjellen i sensitivitet var ikke statistisk signifikant. Forfatterne bemerket at kompetansen for å gjøre undersøkelser av fosterhjerter i første trimester antakelig var mangelfull.

Antall *utviklingsavvik* som kan oppdages i første trimester er mer begrenset enn senere i svangerskapet. Sensitiviteten ved screening for utviklingsavvik ved rutineultralyd ved 11. til 14. graviditetsuke varierer mellom 9 til 54 prosent, mens andelen falskt positive (individer som ikke har avviket, men er test-positive, FPR) er liten. Ett unntak er screening for manglende utvikling av hjernen (*anencefali*) som har sensitivitet over 85 prosent i første trimester. Ultralydundersøkelse for utviklingsavvik (som nevrallrørsdefekter, sykdom i nyre, mage-tarm, skjelett) i 17. til 19. svangerskapsuke har en sensitivitet på 5,8 til 85 prosent, avhengig av flere faktorer som definisjoner, gestasjonsalder, antall ultralydundersøkelser og kyndighet hos personell som utfører undersøkelsen. Falskt positiv-raten ved utredningsforløpets slutt er gjennomgående under én prosent.

Ultralyd i første trimester kan avklare om foster har egen eller felles morkake og fosterhinner ved *tvillingsvangerskap*. Tvilling til tvilling transfusjon er mulig ved felles morkake. Tvillinger med felles morkake trenger spesiell overvåking. Det mangler nye studier som viser om tidlig påvisning av dette har betydning for fosteroverlevelse eller helse. I de studier som er inkludert i vår rapport (før 1991) var det ingen forskjell i perinatal dødelighet (OR 0,81; 95 % KI 0,36 til 1,80), sykелighet i nyfødtp perioden, fødselskomplikasjoner eller graviditetslengde mellom grupper som rutinemessig screenes eller ikke. Vi mangler kliniske studier av flerlingesvangerskap hvor den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse i første trimester blir sammenliknet med screening i andre trimester og hvilken effekt dette har på barnas helse og på fødselsforløpet.

For spørsmålet om effekten av ultralydundersøkelse i *tredje trimester* fant vi få resultater som tyder på at rutinemessig ultralydundersøkelse gir helsegevinst (positiv effekt på sykелighet eller dødelighet hos barnet). Bare når det gjaldt vurdering av fosterleie var det forskningsfunn som pekte i retning av at slike undersøkelser kan være av betydning. Ultralyd basert på klinisk indikasjon brukes i dag ved mistanke om avvikende leie, forsittende morkake m.m., og slik bruk av undersøkelsen er nyttig.

Få studier viser at rutinemessig dopplerundersøkelse leder til helsegevinst hos mor eller foster. Det er holdepunkter for at undersøkelsen (i andre og tredje trimester) kan brukes til å vurdere risikoen for pre-eklampsi, intrauterin veksthemming eller perinatal dødelighet. Det kan ikke helt utelukkes at undersøkelse med doppler i første trimester medfører risiko for fosteret.

Høy oppslutning om det norske ultralydtilbudet viser at dette er ønsket. Ved spørsmål om når man helst vil til ultralyd, sier mange kvinner at de ønsker undersøkelsen tidlig. Rutinemessige screeningprogrammer har ikke ført til økt forekomst av angst og depresjon eller bekymringer blant de fleste gravide. Det ser ikke ut til at undersøkelsestidspunktet betyr noe for angst, depresjon eller bekymringer. For kvinner som opplever positive funn (økt risiko for avvik) øker angstnivået. Der funnet var "falskt positivt" vil kvinnene som opplever dette være mer engstelige enn andre gravide, og angstnivået faller ikke helt tilbake selv om videre undersøkelser avkrefter funnet. Vi fant også en mangel på dokumenterte strategier som kan bidra til at kvinner kan gjøre velinformerte valg om rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet. Nyere enkeltstudier tyder på at kvinner får god informasjon, men at det er en utfordring å informere godt om nakkeoppklaringer og blodprøver.

Diskusjon

Kunnskapssenteret fikk i oppdrag å vurdere effekten og den diagnostiske verdien av rutinemessig ultralyd i svangerskapet på mors og fosterets helse. En viktig diskusjon er om rutinemessig ultralyd skal defineres som en screening eller en målrettet helseundersøkelse. Dette har betydning både for vurderinger av diagnostikk, effekt på helseutfall og etikk. Fagmiljøet i Norge definerer ikke ultralyd ved uke 17 til 19 som screening i konsensusrapporten fra 1995, men mange andre land definerer rutinemessig

ultralyd under svangerskapet som en screening. Selv om fagmiljøet ikke anser dette som screening er undersøkelsen en del av en målrettet og standardisert svangerskapsomsorg. Når man diskuterer å tilby flere rutinemessige ultralydundersøkelser (i første og/eller tredje i tillegg til den i andre trimester), i oppfølgingen av normale svangerskap, er det naturlig å underlegge en slik utvidelse av tilbudet de samme krav som stilles til et screeningprogram. Det betyr at krav til diagnostisk presisjon, effekt av intervensjon, informasjon om undersøkelsen og oppfølging av funn må være standardisert og godt dokumentert. Disse krav bør også gjelde for målrettede rutinemessige ultralydundersøkelser, og fagmiljøene er også i dag opptatt av disse kravene.

I spørsmålet om effekten av rutinemessig ultralyd med blodprøver i første trimester, er konklusjonen i denne rapporten at dette kun gir effekt om det letes etter foster med Downs syndrom.

I den etiske diskusjonen av dette skisseres ulike scenarioer der flere usikkerhetsmomenter er lagt inn, for eksempel at andelen av undersøkte gravide som får en "positiv" test, altså påvist risiko for Downs syndrom, antakelig vil ligge mellom 2 prosent og 7 prosent. Dette kan føre til abort av mellom 5 og 35 fostre som ikke har kromosomfeil, mens man oppdager mellom 65 og 51 fostre med kromosomfeil. Samtidig vil likevel mellom 20 og 40 barn med Downs syndrom bli født hvert år. Dette skyldes blant annet at undersøkelsene ikke er i stand til å avdekke alle foster med Downs syndrom og at ikke alle vil møte opp til undersøkelse i første trimester.

Vurderingen vil altså være om abortraten på friske fostre kan aksepteres samtidig som man uansett ikke vil finne alle barn med kromosomfeil.

I diskusjonen er det mange etiske spørsmål som reises. For eksempel: Hvordan vil innføring av denne type undersøkelse bli oppfattet av mennesker med Downs syndrom og deres pårørende? Tar kvinnene avgjørelsen om å bli undersøkt, og om eventuell provosert abort, på et balansert informasjonsgrunnlag? Vi vet at mange kvinner i dag oppfatter ultralydundersøkelsen i 2. trimester som obligatorisk, og at hovedårsaken til at de tar undersøkelsen er forventningen om å få et betryggende svar.

Denne rapporten er en oppsummering av systematiske oversikter. På denne måten bygget vi på oppsummert forskning utført av andre, og fikk dermed dekket mange spørsmål i én rapport. Vi supplerte dokumentasjonsgrunnlaget med nyere enkeltstudier.

Konklusjon

Det er forholdsvis små, og ikke viktige forskjeller mellom ultralyd-undersøkelser i første- og andre trimester i forhold til terminfastsettelse. Når det gjelder flerlingesvangerskap er tidlig undersøkelse i stand til å avklare felles morkake og fosterhinner, dette har igjen betydning for tvilling-til-tvilling transfusjon og oppfølging av tvillingsvangerskap. Ved alvorlige strukturelle utviklingsavvik uten kromosomavvik, vil undersøkelse i andre trimester avdekke flere utviklingsavvik enn undersøkelse i første trimester. Screening for nakkeoppklaring i første trimester supplert med blodprøve (KUB) er en mer effektiv

metode for å finne foster med økt risiko for Downs syndrom, og gir en høyere sensitivitet, enn ultralydundersøkelse og blodprøver i andre trimester. Det er også en bedre metode enn undersøkelse med fostervannsprøve basert på mors alder. Vi fant få resultater om at rutinemessig ultralydundersøkelse i tredje trimester ga helsegevinst. Ultralydundersøkelser på klinisk indikasjon er nyttig i tredje trimester.

Rutinemessig tilbud om ultralyd i svangerskapet øker ikke forekomsten av angst, uro eller bekymring hos flertallet av kvinnene. For de kvinner som opplever positive funn (økt risiko for avvik) øker angstnivået, og selv om funnet avkreftes vil de være mer engstelige enn andre resten av svangerskapet.

Key messages

Routine ultrasound in pregnancy

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services was asked to evaluate the clinical effect and the diagnostic value of routine ultrasound in the first, second and third trimester of pregnancy. Today all women are offered an ultrasound in the 17th to 19th week of pregnancy. This routine ultrasound offer information on estimation of term, number of foetuses, detection of placenta praevia and detection of structural abnormalities and foetal development. Based on the research literature we found no additional evidence in favour of introducing additional routine ultrasound in the first trimester (week 11 to 14) or in the third trimester (week 32 til 34) of pregnancy. However, an effect of introducing an early ultrasound is the information it gives if investigating foetuses for increased risk for chromosome abnormalities. If this is the aim, the early ultrasound combined with serum markers is the most effective test. Combined ultrasound and serum markers early in pregnancy give better indication for finding foetuses at increased risk for chromosome abnormalities (and therefore fewer miscarriages due to amniosentences) than testing based on mothers' age.

Based on our review of the included literature, there does not seem to be any important differences between ultrasound in the first or second trimester with respect to term estimation. When it comes to twin pregnancies, ultrasound in the first trimester will provide added information about mono- or dichorionic placentas. Ultrasound with measurement of nuchal translucency (NT) in week 11+0 to 13+6 supplied with maternal blood tests (CUB), is effective in terms of finding foetuses at increased risk of Down's syndrome and is associated with a higher sensitivity than ultrasound in second trimester or risk assessment based on maternal age. Severe structural abnormalities (with normal chromosomes) are more effectively detected in the second trimester. There does not seem to be any evidence in favour of *routine* ultrasound in the third trimester of

pregnancy as an addition to ultrasound in the first and/or second trimester on health outcomes.

Ultrasound is offered to all pregnant women in weeks 17 to 19 of pregnancy and has a high uptake which indicates that women are in favour of it. Based on the literature included, it does not seem to be the case that screening programmes in the first or second trimester increase levels of anxiety or worries. For women who experience positive findings (increased risk for abnormalities) the level of anxiety increases. Although further investigations or diagnostic tests indicate that the finding was "false positive", these women will continue to suffer from a higher level of anxiety than other pregnant women throughout the pregnancy. Newer studies indicate that women are well informed about routine ultrasound in pregnancy, but there are challenges when informing about nuchal translucency (NT) and serum markers.

Ultrasound is part of routine antenatal care in Norway and is offered from the 17th to the 19th week of pregnancy. Norwegian clinicians do not define the routine ultrasound as a screening test (Consensus report of 1995), however, in international literature it is often defined as such. The offer of routine ultrasound is based on women's choice. When clinicians and health authorities discuss the option of introducing more routine ultrasound scans in routine practice, they might consider the extension programme in view of requirements that are important in population screening programmes. These include documentation of diagnostic precision, effect of interventions, as well as information about the screening test and how findings are handled.

Executive summary

ROUTINE ULTRASOUND IN PREGNANCY

Background

In Norway, ultrasound screening in pregnancy involves a routine scan offered to all pregnant women between the 17th and 19th week of pregnancy. The aim is to provide information about foetal gestational age, number of foetuses, the position of the placenta and structural development of the foetus.

Ultrasound in the *first* trimester of pregnancy (week 11 to 14) might confirm pregnancy with vital foetus, provide information about foetal gestational age, find multiple pregnancies, identify mono- or dichorionic placentae, measure nuchal translucency (NT) and find some structural abnormalities.

Pregnant women are not offered *routine* ultrasound screening in the first trimester. If they satisfy the criteria for foetal diagnostic tests they will however, be offered

ultrasound assessment between week 11 and 14 with NT measurement and serum markers (beta hCG and PAPP-A.) Pregnant women at increased risk will be offered further investigations and diagnostic tests such as chorion villus sampling or amniocentesis. This process is based on individual judgements and might include more ultrasound, blood tests and more invasive testing at different stages to confirm diagnosis.

Approximately two to three percent (depending on definitions) of newborns have abnormalities. Not all can be identified in pregnancy. Below are the rates of some of the abnormalities at birth that are relevant for ultrasound screening:

Down's syndrome	1 per 700
Spina bifida	1 per 400 - 500
Severe heart disease	1 per 250
Gastroschisis	1 per 2200-2300

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services was asked by the Norwegian Directorate for Health- and Social Affairs to evaluate the effect of routine ultrasound screening in the first, second and third trimester of pregnancy. We were also asked to evaluate the combined test (ultrasound combined with serum markers) early in pregnancy, as well as the effect of routine doppler. The report includes discussion on ethical aspects of ultrasound screening with the combined test to identify foetus at increased risk for abnormal chromosomes.

Methods

We searched for reports, systematic reviews and new research papers in June 2006 and November 2007. The following databases were searched: The Cochrane Library, DARE, HTA CRD, Ovid Medline, Ovid EMBASE. We "hand searched" "Guidelines Finder" (helsebiblioteket.no) for reports and guidelines.

This report summarizes the findings from systematic reviews and is hence an "overview-of-overviews". We based the documentation on published systematic reviews that met some international recognized methodological criteria (explicit search strategy, inclusion- and exclusion criteria and descriptions of how research papers were critically appraised). Systematic reviews are reviews based on a research question for on the basis of which articles have been searched for, critically appraised and summarized all good and relevant research on the topic. A systematic review should give a balanced overview of the evidence available.

Inclusion criteria:

- Study design:*** systematic reviews, Health Technology Assessments (HTA), new randomised controlled trials (RCTs) and diagnostic studies,
- Population:*** pregnant women;
- Intervention:*** ultrasound scanning at 11-13+6, 17-19th and 32 to 34 (third trimester) weeks of pregnancy, serum markers and Doppler,
- Outcomes:*** health (morbidity and mortality) of foetus, gestational age, parents' views, mother's health, quality of life, costs, harm.

Exclusion criteria: articles published in languages other than English or Scandinavian language, reviews and systematic reviews of low methodological quality and studies already included in included systematic reviews.

Two members of the review team independently read all identified titles and abstracts. We obtained studies and reports that met the inclusion criteria. Articles obtained in full text were again judged against the criteria. Two members of the team independently critically appraised the literature.

We assessed the methodological quality on included reports, systematic reviews and primary studies using checklists developed at the Knowledge Centre. The studies and reports were judged to be of high, moderate or low quality.

Results

We identified 890 titles and abstracts in June 2006. Eighty-one references were obtained in full text. We included eight reports (Health Technology Assessments - HTA), six systematic reviews and nine primary studies plus one conference abstract. The update of the search in November 2007 led to 1010 total hits and we included 27 new reports and primary studies.

Ultrasound scanning in the first half of pregnancy generally led to a more precise determination of *gestational age*, basically meaning that term date more often matched the date of birth ± 14 days (ultrasound was more precise than method based on the mother's last menstruation in from 3,7 to 19 percent of cases in three studies). The greater discrepancy, the more accurate the gestational date set by scanning. In 60 percent of cases the ultrasound scanning led to a later term date and in 30 percent to an earlier date. A meta-analysis of six randomised trials (RCTs) showed a significant reduction of inductions caused by post-term in the group offered ultrasound scanning (odds ratio (OR) 0,61, 95% confidence interval (CI) 0,52 to 0,72). There was no difference between groups offered scanning in the first or second trimester when assessing perinatal mortality or morbidity.

The results from two HTA-reports showed that screening for NT is more effective than screening based on mother's age alone to identify foetuses with *Down's syndrome* (73 to 93 percent in an unselected population). The rate of positive test results and sensitivity is higher. The combined test (NT plus serum markers) has a higher sensitivity for identifying the risk for Down's syndrome than NT-scanning alone, with the same false positive rate.

Ultrasound in the *second trimester* (weeks 17 to 19) with respect to chromosomal anomalies was also assessed. Based on the documentation included we found that scanning in second trimester had lower sensitivity for chromosomal anomalies than in the first trimester (weeks 11+1 to 13+6). The sensitivity for Down's syndrome varied from 45 to 100 percent, with a false positive rate from one to 37 percent. The sensitivity was higher when the scanning was supplemented with serum markers (triple or quadruple test). This, in addition to maternal age was the most effective way to detect foetus with increased risk for Down's syndrome in second trimester.

With regard to structural congenital *heart disease* we found, based on two HTA-reports and one systematic review, that NT-screening is a moderate to low effective method to identify foetous at increased risk for severe heart disease. The sensitivity for finding heart disease by ultrasound scanning is moderate to low, both in the first and second trimester. This depends, however, on the skills of the person performing the scanning. Fewer cases of heart disease are identified in the first than in the second trimester. The sensitivity for identifying severe heart disease in the first trimester is between 0 and 58 %. For screening in second trimester it is between 0 and 66 percent. The false positive rate (when investigations conclude) is very low (less than one percent). Findings from observational studies indicate that there is a better prognosis for children where severe heart disease was found in pregnancy than for those who were identified after birth. In clinical practice where increased NT and normal chromosomes is detected, the women will be offered further investigation regarding the fetal heart.

A Swedish randomised trial compared the sensitivity for heart disease in first and second trimester. The sensitivity was 11 percent and the test-positive rate was 0,09 percent in the first trimester. In second trimester the sensitivity was 15 percent and the test-positive rate was 0,10 percent. The difference was not statistically significant. The authors note that the level of skills for detecting heart disease in first trimester was low in this study.

The number of *structural abnormalities* that may be identified in the first trimester of pregnancy is still limited. The sensitivity when screening for structural abnormalities in routine practice scanning in week 11 to 14 of pregnancy varies between 9 to 54 percent, while the rate of false positive (individuals with no abnormalities, but test-positive (FPR)) is low. An exception is screening for anencephaly which has a sensitivity of over 85% in the first trimester. Ultrasound screening for structural abnormalities in the second trimester has a sensitivity of 5.8 to 85 percent depending on several factors such as definition of abnormality, gestational age, repeated ultrasound scans and the skill of the person performing the investigation. The final false positive rate (FPR) is low, less than one percent.

Ultrasound scanning in the first trimester can identify chorionicity (sharing the same placenta) in multiple pregnancies. There is a possible risk for twin to twin transfusion when twins share a placenta (monochorionicity). We lack recent studies that show whether early detection influence perinatal morbidity or mortality. Studies included in our report (from before 1991) found no difference in perinatal mortality (OR 0,81; 95% CI 0,36 to 1,80), morbidity in new-born period, complications around birth or length of pregnancy between those screened early or not. We lack clinical trials of multiple pregnancies where the diagnostic value of screening in the first trimester is compared with screening in second, and the effect on birth outcomes and the childrens' health.

Regarding the effect of routine ultrasound scanning in the *third trimester*, we found little evidence indicating that routine ultrasound give important improvement in health

outcomes. Only when it comes to assessment of foetal position near the time of birth is there some evidence that it might be of importance. Ultrasound based on clinical indication is today part of the standard care if a deviant position or low placenta is suspected.

There is limited evidence to suggest any positive health outcomes when using routine *Doppler* in pregnancy. There is some evidence that investigation with Doppler (in second and third trimester) can be part of risk estimation for pre-eclampsia, intrauterine growth restriction or perinatal mortality. It can, however, not be ruled out that Doppler in the first trimester might be harmful to the foetus.

High uptake of the Norwegian ultrasound scanning programme indicates that women are in favour of it. When asked, they respond that they want information from ultrasound early in pregnancy. Routine ultrasound screening programmes do not lead to higher rates of anxiety, worries or depression. Regarding these outcomes there is no difference between women who have been offered the scan routinely in the first, second or third trimesters of pregnancy. For women who experience positive findings (increased risk for abnormalities) the level of anxiety increases. Although further investigations or diagnostic tests showed that the finding was "false positive", these women will continue to suffer from a higher level of anxiety than other pregnant women throughout the pregnancy.

Another finding is that there is a lack of proven effective methods to improve the way women are given information about screening tests and how they can be supported to make well informed choices. On the other hand, routine ultrasound scanning is well established and asked for, and the screening does not seem to increase anxiety or worries in most women. We know less about the effect it has on her partner.

Conclusion

There do not seem to be any clinically important differences in the effect of offering routine ultrasound screening in the first or second trimester on gestational age. Regarding multiple pregnancy, an early ultrasound might rule out that twins share the placenta, this is important information regarding possible twin to twin transfusion. Screening for NT supplemented with serum markers (combined test) in the first trimester is an effective method to identify foetuses with an increased risk of Down's syndrome. This test gives a higher sensitivity than ultrasound scanning in the second trimester or screening based on mother's age. Serious structural abnormalities with normal chromosomes are more effectively detected in the second than in the first trimester. We found little evidence in favour of routine ultrasound in the third trimester on health outcomes for the mother or child. Routine ultrasound does not increase anxiety, worries or depression in most women offered the test.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: post@kunnskapssenteret.no

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

INNHold	17
FORORD	19
PROBLEMSTILLING	20
INNLEDNING	22
Screening	22
Diagnostiske tester	23
Informerte valg	23
Dagens praksis	24
Forekomsten av avvik	26
METODE	27
Litteratursøk	27
Inklusjonskriterier	28
Eksklusjonskriterier	28
Artikkelutvelgelse	28
Vurdering av metodisk kvalitet	29
Oppsummering/analyser	29
RESULTAT	30
Kunnskapsgrunnlaget	30
Terminfastsettelse	30
Kromosomfeil	33
Andre utviklingsavvik	40
Flerlingesvangerskap	48
Tredje trimester	50
Doppler	53
Morkakens plassering	56
Mors helse	57
ETISKE UTFORDRINGER VED RUTINEMESSIG ULTRALYDUNDERSØKELSE I SVANGERSKAPET	61
DISKUSJON	73

KONKLUSJON	77
Behov for videre forskning	78
REFERANSER	79
VEDLEGG 1	90
Prediktive verdier	90
VEDLEGG 2	93
Ordforklaringer	93
VEDLEGG 3	99
Søkestrategi	99
VEDLEGG 4	100
Sjekkliste systematiske oversikter	100
Sjekkliste randomiserte kontrollerte studier	101
Sjekkliste kohortstudier	101
Sjekkliste tverrsnittstudier	102
Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)	102
VEDLEGG 5	103
Ekskluderte studier og oversiktsartikler	103
VEDLEGG 6	106
Tabeller inkluderte artikler	106
VEDLEGG 7	127
Kompetansekrav	127

Forord

Mandat

Kunnskapssenteret fikk i oppdrag av Helsedirektoratet (tidligere Sosial- og helsedirektoratet) å utrede effekten av rutinemessige ultralydundersøkelser av gravide i første, andre og tredje trimester. Oppdragsiver og utfører var enige om at det var hensiktsmessig å utarbeide rapporten uten å etablere en formell utredningsgruppe. Oppdraget omfattet også å utrede kombinasjonen av ultralyd og blodprøver (KUB) i første trimester. KUB betyr ultralydundersøkelse av nakkeoppklaring, "nuchal translucency" (NT) i uke 11 til 14, supplert med blodprøve av den gravide for måling av "human chorionic gonadotropin" (hCG) og "pregnancy associated plasma protein" (PAPP-A). Vi ble også bedt om å utrede effekten av dopplerundersøkelse som rutinemessig tilbud i svangerskapet.

Rapporten omfatter i tillegg etiske vurderinger av screening med ultralyd og KUB for å finne foster med økt risiko for kromosomfeil. I protokollen for prosjektet sa vi at det skulle publiseres en egen rapport med en kost-nytte analyse. Dette vil bli vurdert. I Vedlegg 7 har vi listet opp hvilke krav som ble stilt til helsepersonell som utførte screeningundersøkelsene.

Vi takker alle som har bidratt med viktige og konstruktive innspill underveis. Forskningsbibliotekar Karianne Hammerstrøm søkte etter litteratur. Bjørn Anton Graff, forsker ved Kunnskapssenteret, bidro med å lese titler og sammendrag og velge ut artikler. Han vurderte også artikler og skrev noen av tabellene. Rapporten har vært til intern fagfellevurdering hos forskningsleder Inger Natvig Norderhaug og forsker Katrine Bjørnebek Frønsdal. Den har også vært til ekstern fagfellevurdering hos professor, overlege Kjell Å. Salvesen (St. Olavs Hospital, NTNU) og jordmor/stipendiat Anne Kaasen (Rikshospitalet). I tillegg har rapporten vært til gjennomsyn i Helsedirektoratet og til vurdering i Kunnskapssenterets fagråd. Alle vurderinger, eventuelle feil og mangler i rapporten er Kunnskapssenterets ansvar.

Hanne Thürmer

Atle Fretheim

Liv Merete Reinar

Avdelingsdirektør

Forskningsleder

Forskningsleder

Problemstilling

Hensikten med rapporten er å besvare følgende spørsmål relatert til *rutinemessig(e)* ultralydundersøkelse(r) i svangerskapet:

Terminfastsettelse

- For gravide i 11. til 14. svangerskapsuke, hvor presis er ultralydundersøkelse med tanke på terminfastsettelse, sammenliknet med metoder basert på mors siste menstruasjon?
- For gravide som er i 17.-19. svangerskapsuke, hvor nøyaktig kan termin fastsettes ved bruk av ultralyd sammenliknet med metoder basert på mors siste menstruasjon?
- Er det en klinisk relevant forskjell på å fastsette termin med ultralydundersøkelse i ca 12. og 18. svangerskapsuke?

Screening for utviklingsavvik/anomalier

Downs syndrom

- Hva er den diagnostiske verdien av å undersøke fostre i 11. til 14. svangerskapsuke for nakkeoppklaring for å finne Downs syndrom?
- Hva er den diagnostiske verdien av å undersøke fostre i 11. til 14. svangerskapsuke for nakkeoppklaring supplert med blodprøve (hCG og PAPP-A) av kvinnen for å finne Downs syndrom?
- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse av fostre i 17. til 19. svangerskapsuke for å identifisere fostre med Downs syndrom?

Hjertefeil

- Hva er den diagnostiske verdien av å undersøke fostre i 11. til 14. svangerskapsuke for nakkeoppklaring for å finne alvorlige hjertefeil?
- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse i 17. til 19. svangerskapsuke for å finne alvorlige hjertefeil?

Nevralrørsdefekter

- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse i 11. til 14. svangerskapsuke, for å finne foster med alvorlige nevrالرrørsdefekter?
- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse i 17. til 19. svangerskapsuke, for å finne foster med alvorlige nevrالرrørsdefekter?

Andre sykdommer hos fostret(f. eks nyre, mage-tarm, skjelett)

- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse i 11. til 14. svangerskapsuke, for å finne utviklingsavvik hos foster i mage/tarm/skjelett?
- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse i 17. til 19. svangerskapsuke, for å finne utviklingsavvik hos foster i mage/tarm/skjelett?

Flerlingesvangerskap

- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse i første trimester sammenliknet med ultralydundersøkelse i andre trimester for å finne flerlingesvangerskap, og hvilken effekt har dette på fosterhelse og på fødselsforløpet?

Tredje trimester

- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse etter 24. svangerskapsuke for å avdekke forhold av klinisk relevans på barnets vekst og utvikling?
- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse i 32. til 34. svangerskapsuke, for å finne forhold som påvirker barnets helse og perinatal dødelighet?

Morkakens plassering

- Hva er klinisk betydning for fødselsforløp av å identifisere morkakens plassering i andre eller tredje trimester ved hjelp av ultralydundersøkelse?

Mors helse

- I hvilken grad diagnostiserer ultralydundersøkelser i første, andre og tredje trimester gynekologiske og andre relevante tilstander hos mor?
- Hva er effekten av ultralydundersøkelse i første, andre og tredje trimester på mors psykiske helse?

Kompetansekrav til helsepersonell

- Hvem utfører ultralydundersøkelser i identifiserte studier?
- Hvor foregår ultralydundersøkelser i identifiserte studier?
- Er kompetansekrav beskrevet, og hvis ja, hva er disse kompetansekravene?

Spørsmålene om kompetansekrav til helsepersonell blir ikke besvart ved hjelp av systematiske søk eller kritisk litteraturgranskning. Vi lister bare opp hvilke krav som ble stilt til helsepersonell som utførte ultralydundersøkelsene. Resultatet er presentert i vedlegg.

Innledning

I dag tilbys rutinemessig ultralydundersøkelse til alle gravide i 17. til 19. svangerskapsuke i Norge. Hensikten er å få informasjon om fosterets alder, antall fostre, morkakens plassering samt fosterets anatomi og utvikling. Det er enighet i fagmiljøene i Norge om at denne undersøkelsen fortsatt skal tilbys alle gravide (1).

Det er kommet ønsker fra fagmiljøene om at det skal tilbys ytterligere to ultralydundersøkelser for gravide, rundt uke 12 (11+0 til 13+6) og i uke 32-34 (tredje trimester). Ultralydundersøkelsen rundt uke 12 kan suppleres med blodprøve, KUB (Kombinert ultralyd og blodprøve). Hensikten med undersøkelsen rundt uke 12 er å vurdere fosterets alder, antall fostre og nakkeoppklaring. Dersom det er flerlinger kan det gjøres nøyaktigere undersøkelser av morkake og fosterhinner. Økt nakkeoppklaring kan påvises, og kan være en indikasjon på alvorlige utviklingsavvik (som hjertefeil) eller kromosomfeil. Undersøkelsen i uke 32 til 34 (tredje trimester) har til hensikt å vurdere blant annet vekstavvik hos fosteret, morkakens plassering og fosterleie. Det er også mulig å måle fosterets blodsirkulasjon på dette tidspunktet (ved hjelp av doppler). Anatomi og fysiologi kan kartlegges mer nøyaktig sent i svangerskapet, og intrauterin terapi er en økende mulighet.

Hensikten med denne rapporten er å vurdere om rutinemessige ultralydundersøkelser før eller etter den ordinære undersøkelsen i uke 17 til 19 kan gi supplerende eller bedre informasjon om fosterets alder, flerlinger, morkakens plassering samt fosterets anatomi, utvikling og eventuell patologi. Rapporten skal også vurdere eventuell effekt på mors og fosterets helse.

SCREENING

Screening kan kort defineres som undersøkelser av en populasjon for å finne risikofaktorer for sykdommer eller tidlig stadium av en sykdom før den gir symptomer.

Noen forutsetninger bør være tilstede for å screene for en tilstand eller helseproblem (2). Det må finnes en screeningstest som er akseptabel for befolkningen og testen må skille godt mellom syke og friske. Det må blant annet finnes effektiv forebyggende eller

kurativ behandling for tilstanden det er snakk om, og tidlig identifisering og behandling må endre prognosen. Resultatet av testen får dermed konsekvenser for videre oppfølging og behandling. Nytteverdien av screening avhenger av flere faktorer, blant annet helseproblemets størrelse og hvor stor andel av tilfellene som kan behandles eller forebygges. Dette igjen avhenger av screeningtestens sensitivitet (evne til å fange opp sanne positive), oppslutningen om screeningprogrammet, og effekten av behandlingen som tilbys. Screeningtester med lav sensitivitet (lav presisjon for å finne sykdom/tilstand) kan være skadelige. I tillegg til økonomiske konsekvenser kan screeningprogram medføre psykologiske reaksjoner og etiske dilemma. Før et screeningprogram iverksettes bør slike faktorer vurderes og kartlegges.

Mange land har innført screeningprogram for gravide. I Norge tilbys rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17 til 19, men fagmiljøet diskuterer om dette er et screeningprogram eller målrettet helseundersøkelse (3). Begrepene har betydning for den videre vurdering av diagnostiske tester, effektivitet og etikk. Screeningtester i svangerskapet brukes for å finne gravide med økt risiko for avvik. Ultralyd eller blodprøver eller en kombinasjon av disse kan avdekke økt risiko. Disse screeningtestene i seg selv gir vanligvis ingen diagnose.

DIAGNOSTISKE TESTER

Målet med en diagnostisk test er å oppdage eller utelukke en tilstand eller sykdom. Blant de diagnostiske testene som brukes for å finne *kromosomfeil* i svangerskapet er morkakeprøve eller fostervannsprøve. Disse testene i første eller annet trimester kan gi materiale til genetisk diagnostikk, blant annet for kromosomfeil, noe screeningtestene (ultralyd, blodprøver) ikke kan. Morkakeprøve og fostervannsprøve er forbundet med økt abortrisiko (0,5 prosent).

Ultralydundersøkelse (organrettet, ikke nakkeoppklaring) kan være en diagnostisk test i situasjoner hvor *strukturelle avvik* påvises. For avvik som gastroschisis (medfødt spaltetannelse i buken), avvik i sentralnervesystemet og hjertefeil vil ultralydundersøkelsen være den beste testen.

Der hvor avvik diagnostiseres, eller økt risiko for avvik påvises, kan foster undersøkes videre og behandling planlegges. Dette vil for eksempel påvirke valg av forløsningsmetode og at fødsel planlegges på institusjoner med særskilt kompetanse. Der avvik diagnostiseres vil foreldre stå overfor flere valg, blant annet svangerskapsavbrudd. Det er også mulig å intervenere intrauterint eller etter fødselen for enkelte tilstander.

Se Vedlegg 1 for mer opplysninger om screening og prediktive verdier. Se også Vedlegg 2 for ordforklaringer.

INFORMERTE VALG

Dersom rutinemessig ultralyd ved 17. til 19 svangerskapsuke defineres som et screeningprogram, vil informasjonskrav og etikk følge allment aksepterte standarder for

screeningprogram. Den britiske komiteen for screeningspørsmål, The UK National Screening Committee (NSC), har foreslått noen kriterier som kan brukes for å veilede i spørsmål om når nasjonale screeningprogrammer bør iverksettes. For å finne foster med økt risiko for Downs syndrom foreslår de at screeningtesten bør ha en sensitivitet som er lik eller større enn 75 prosent med en falskt positiv rate på mindre enn tre prosent (4). National Institute for Clinical Excellence (NICE) sa i 2003:

”Pregnant women should be given information about the detection rates and false positive rates of any Down’s syndrome screening test before being offered and about further diagnostic tests that may be offered. The women’s right to accept or decline the test should be made clear” (4)

Nilsson og medarbeidere i rapporten ”Metoder för tidig fosterdiagnostik” fra 2006 skisserer en testegsvei for kvinner som blir screenet i første trimester (5). Resultatene av screeningtesten brukes i rådgiving på følgende måte: Kvinner som etter beregninger har en høy risiko (1:100 eller mer) blir anbefalt invasive diagnostiske tester. De kvinner som får en lav risikoprofil (1:1000 eller under) anbefales ingen flere tester. De som har en middels risikoprofil (1:100 til 1:1000) tilbys supplerende fosterundersøkelser med ultralyd.

Uavhengig av om rutineultralydtilbudet i uke 17 til 19 er en målrettet helseundersøkelse eller screeningprogram er det krav om informasjon forut for undersøkelsen. Vi har ikke funnet standarder for informasjon og testegenskaper i de norske fagmiljøene innen ultralyd og svangerskapsomsorg. I brosjyren ”informasjon om ultralyd i svangerskapet” utgitt av Helsedirektoratet, poengteres det at ultralydundersøkelsen omkring uke 18 i svangerskapet er frivillig og den ber kvinnen vurdere flere ting før hun takker ja til undersøkelsen (6).

I Odeltingsproposisjonen om lov om medisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven) vektlegges at de medisinske fagmiljøene står overfor utfordringer med hensyn til informasjon om risiko, falske positive og falske negative prøver og muligheter for behandling (7).

DAGENS PRAKSIS

Ultralydundersøkelsen i uke 17 til 19 (andre trimester) er frivillig og har høy oppslutning blant gravide. I 1994 ble 97,8 prosent av de gravide undersøkt (8). Denne ultralydundersøkelsen kan blant annet:

1. fastsette termin
2. finne antall fostre
3. vise morkakens plassering
4. og er en orienterende undersøkelse av fosterets anatomi og utvikling.

Ultralydundersøkelse i første trimester (til og med uke 12) eller i de første to uker av 2. trimester (uke 13 og 14) er *ikke* en del av den rutinemessige svangerskapsomsorgen.

Undersøkelse av kvinner som er i 11+0. til 13+6. svangerskapsuke kan:

1. bekrefte svangerskap med vitalt foster

2. fastsette termin
3. finne antall fostre, vurdere chorionisitet ved flerlinger
4. måle nakkeoppklaring ("nuchal translucency", NT)
5. finne tidlige tegn på enkelte typer utviklingsavvik.

Ved den rutinemessige ultralydundersøkelsen i svangerskapsuke 17 til 19 gjøres en orienterende undersøkelse av fosterets anatomi. Denne undersøkelsen har som mål å avdekke det som er mulig ved en ultralydundersøkelse, alt fra rytmeforstyrrelser i hjertet til ulike strukturelle avvik.

For å finne fostre med økt risiko for kromosomfeil kombineres ofte ultralyd med blodprøver: "Dobbelttest" er en blodprøvekombinasjon som tester for ett hormon: human chorionic gonadotropin (beta-hCG) og ett protein: pregnancy associated plasma protein (PAPP-A). I "trippeltest" måles beta-hCG, alfa-føtoprotein (AFP) og ukonjugert østriol. I "kvadruppeltesten" måles også inhibin-A. Trippeltest og kvadruppeltest er blodprøver som kan tilbys i andre trimester av svangerskapet.

Ultralyd for å måle nakkeoppklaring, blodprøver og mors alder brukes i en samlet vurdering for å avdekke en eventuell økt risiko for at et foster kan ha kromosomfeil. Kromosomfeil må bekreftes ved prøve fra morkake eller fostervann, hvis diagnosen skal stilles før fødsel.

Gravide i Norge får i dag ikke tilbud om rutinemessig ultralydundersøkelse i første trimester. Dersom de faller inn under kriterier for tilbud om fosterdiagnostikk (se under) er KUB, ultralydundersøkelse i uke 11 til 14 med måling av nakkeoppklaring og blodprøver, en del av utredningen. Ultralydundersøkelsen rundt uke 17 er mindre egnet for å finne foster med kromosomfeil.

Fosterdiagnostikk

Ved fosterdiagnostikk undersøker man foster(7) for å avgjøre om det foreligger en bestemt sykdom eller et utviklingsavvik. Diagnose ble i SBU-rapporten "Metoder för tidig fosterdiagnostik" (5): definert som å faststille eller konstatere at sykdom foreligger og bruker "tidlig fosterdiagnostikk" for å identifisere kromosomavvik og strukturelle utviklingsavvik. Forfatterne av SBU-rapporten bruker tidlig fosterdiagnostikk som en sammensatt term: Undersøkelser som tilbys kvinner for å bedømme sannsynligheten for kromosomfeil eller utviklingsavvik (screening) og dels undersøkelser som gjennomføres for å fastslå om kromosomfeil eller utviklingsavvik foreligger.

I følge bioteknologiloven i Norge (kapittel 5) defineres fosterdiagnostikk som undersøkelse av foster eller gravid for å påvise eller utelukke genetisk sykdom eller utviklingsavvik hos fosteret (7).

Tilbud om fosterdiagnostikk gis i dag til:

1. Gravide som vil være 38 år eller eldre ved termin
2. Gravide, i de tilfeller der kvinnen eller hennes partner:
 - Tidligere har gitt opphav til foster med alvorlig sykdom eller utviklingsavvik. Et eksempel er kromosomfeil

- Har påviselig økt risiko for alvorlig sykdom hos fosteret. Eksempler er arvelige sykdommer
 - Bruker medisiner som kan skade fosteret, for eksempel ved epilepsi hos mor
3. Gravide som har fått påvist tegn til utviklingsavvik hos fosteret ved en ultralydundersøkelse
 4. I spesielle tilfeller, gravide som er i en vanskelig livssituasjon og mener at de ikke vil klare den ekstra belastning et sykt eller funksjonshemmet barn kan medføre

Dagens fosterdiagnostikk gjøres ved å tilby ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11-0 til og med uke 13-6. Denne ultralydundersøkelsen inkluderer måling av nakkeoppklaring og suppleres med dobbeltest. Basert på funn kan videre utredning gjøres ved å tilby morkakeprøve (etter uke 11) og fostervannsprøve (etter uke 15). Det kan også tilbys oppfølging med ultralydundersøkelse supplert med blodprøve (trippeltest og/eller kvadrupeltest). Funn kan også blant annet føre til at det tas blodprøver av foster som ledd i videre utredning.

Dersom en ultralydundersøkelse har indikert kromosomfeil er det vanlig praksis at gravide tilbys fosterdiagnostikk. Som ledd i fosterdiagnostikk tilbys genetisk rådgiving. Ved genetisk indikasjon kan invasiv undersøkelse også tilbys, blant annet når ultralydundersøkelse ikke gir informasjon om den spesifikke diagnosen.

FOREKOMSTEN AV AVVIK

Omkring tre prosent av nyfødte har strukturelle utviklingsavvik (6), prosentandelen avhenger av hvordan "utviklingsavvik" defineres. Ikke alle kan avdekkes i svangerskapet. Rutinemessig ultralyd brukes også for å finne flerlingesvangerskap, for å fastsette termin og for å vise morkakens plassering. Nedenfor angis forekomsten ved fødsel for noen av de tilstander det kan være aktuelt å undersøke med ultralyd i svangerskapet (4).

Flerlingesvangerskap	1 av 50-80
Forliggende morkake	1 av 200-500

For noen utviklingsavvik er forekomsten ved fødsel som følger:

Downs syndrom	1 av 700
Ryggmargsbrokk	1 av 400 - 500
Alvorlig hjertefeil	1 av 250
Gastroschisis (medfødt spaltetanning i buken)	1 av 2200 - 2300

Metode

LITTERATURSØK

Vi søkte etter systematiske oversikter og nyere enkeltstudier i juni 2006 og søket ble oppdatert i november 2007. Det ble søkt i følgende databaser:

- The Cochrane Library (issue 2-2006 og 3- 2007)
 - o Cochrane database of Systematic Reviews (CDRS)
 - o Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE Cochrane)
 - o The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
 - o Health Technology Assessment Database (NHS EED Cochrane)
 - o NHS Economic Evaluation Database (NHS EED Cochrane)
- Centre for Reviews and Dissemination
 - o Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE CRD)
 - o Health Technology Assessment Database (HTA CRD)
 - o NHS Economic Evaluation Database (NHS EED CRD)
- Ovid MEDLINE
- Ovid EMBASE

Vi "håndsøkte" også etter rapporter og retningslinjer i "Guidelines Finder" via Helsebiblioteket
(www.helsebiblioteket.no)

Fullstendig søkestrategi finnes i Vedlegg 3.

Studier ble innhentet etter internasjonalt aksepterte kriterier for kunnskapsoppsummeringer, og kriteriene var fastsatt på forhånd (9).

INKLUSJONSKRITERIER

Studiedesign

Systematiske oversikter (SR), nyere randomiserte, kontrollerte studier (RCT) og diagnostiske studier.

Populasjon

Gravide (normale og de som er definert å ha økt risiko)

Tiltak / diagnostikk

- o Ultralydundersøkelse rundt 12., 17.-19. eller 32. – 34. svangerskapsuke
- o KUB (Ultralyd samt blodprøver)
- o Doppler

Utfall

- o helse (morbiditet og mortalitet) hos fosteret, terminberegning, foreldrenes synspunkter, mors helse, "quality of life", kostnader, skade/bivirkninger.

EKSKLUSJONSKRITERIER

Artikler på andre språk enn engelsk og skandinavisk.

Oversiktsartikler og systematiske oversikter med metodikk som ikke tilfredsstilte forhåndssatte krav.

Enkeltstudier som allerede var inkludert i en valgt systematisk oversikt.

ARTIKKELUTVELGELSE

To prosjektmedarbeidere, Liv Merete Reinar (lmr) og Bjørn Anton Graff (bag) gikk gjennom alle identifiserte titler og sammendrag. Vi bestilte artikler som så ut til å kunne tilfredsstille inklusjonskriteriene i fulltekst. Oppdatert søk ble vurdert av Hanne Thürmer (ht) og lmr.

Inklusjon

Artikler i fulltekst ble vurdert i henhold til inklusjonskriteriene.

Systematiske oversikter ble også vurdert i forhold til om forfatterne hadde rapportert eksplisitte seleksjonskriterier, søkestrategi og studiedesign. De skulle også rapportere hvordan inkluderte enkeltstudier var kvalitetsvurdert.

VURDERING AV METODISK KVALITET

Fire prosjektmedarbeidere, Liv Merete Reinar (lmr), Geir Smedslund (gs), Bjørn Anton Graff (bag) og Hanne Thürmer (ht) vurderte parvis den metodiske kvaliteten på inkluderte rapporter, systematiske oversikter og enkeltstudier. Vi brukte sjekklister for aktuelt studiedesign (Se Vedlegg 4). Prosjektmedarbeiderne vurderte den metodiske kvaliteten som høy, middels eller lav. Ved uenighet diskuterte vi oss fram til enighet. Ved uenighet ble en tredje prosjektmedarbeider konsultert.

Der hvor systematiske oversikter overlappet (samme spørsmål, mange inkluderte enkeltstudier med lik referanse) tok vi med den mest oppdaterte oversikten.

Artikler som ble innhentet, vurdert og ikke inkludert er listet opp i tabell over ekskluderte studier i Vedlegg 5.

Uthenting av informasjon (dataekstraksjon) ble gjort ved tabeller med karakteristiske trekk fra inkluderte studier (Vedlegg 6). For de 27 artiklene som ble inkludert etter oppdateringssøket har vi referert til dem i resultatdelen og i diskusjonen, men de er ikke oppsummert i tabeller. Alle forfattere utarbeidet tekst i resultatkapittelet.

OPPSUMMERING/ANALYSE

Hensikten med rapporten var ved hjelp av systematiske metoder å finne, vurdere og oppsummere systematiske oversikter om effekten av rutinemessig ultralydundersøkelser i svangerskapet.

Vi oppsummerte inkluderte studier i tekst og tabeller. Hvert spørsmål fra problemstillingen (se over) ble besvart for seg. Vi tilstrebet å finne sensitivitet og spesifisitet for relevante utfall fra de systematiske oversiktene og enkeltstudier. Vi rapporterte også falskt positiv rate (FPR) der det var mulig.

Resultat

KUNNSKAPSGRUNNLAGET

Det var 890 unike treff fra søket i databasene. Av disse ble 81 artikler innhentet i fulltekst. Vi vurderte artiklene i henhold til inklusjonskriterier. Den metodiske kvalitet ble også vurdert. Vi inkluderte åtte rapporter (Health Technology Assessments - HTA), seks systematiske oversikter (SR), ni primærstudier samt ett konferansesammendrag. Søket etter retningslinjer ga mange treff og vi innhentet 19, men ingen av disse retningslinjene ble inkludert (de baserte seg i stor grad på de samme systematiske oversiktene vi hadde identifisert).

Oppdateringssøket identifiserte 1010 referanser. Av disse ble 82 innhentet i fulltekst og 27 ble føyet til dokumentasjonsgrunnlaget.

TERMINFASTSETTELSE

Ultralydundersøkelse tilbys rutinemessig i dag i den hensikt å fastsette en sikrere termin enn metoden basert på kvinnens siste menstruasjon. Denne terminfastsettelsen gjøres rutinemessig i andre trimester (svangerskapsuke 17 til 19). Terminfastsettelse ved hjelp av ultralyd kan også gjøres i første trimester.

- For gravide som er i 11. til 14. svangerskapsuke, hvor presis er ultralydundersøkelse med tanke på terminfastsettelse, sammenliknet med metoder basert på mors siste menstruasjon?
- For kvinner som er i 17.-19. svangerskapsuke, hvor nøyaktig kan termin fastsettes ved bruk av ultralyd sammenliknet med metoder basert på mors siste menstruasjon?
- Er det en klinisk relevant forskjell på å fastsette termin med ultralydundersøkelse i ca 12. og i ca 18. svangerskapsuke?

Inkluderte studier

Vi fant fire systematiske oversikter (tre HTA-rapporter og én cochraneoversikt) (10-13) og tre nyere enkeltstudier (14-16) som omhandlet bruk av ultralyd for terminfastsette i

første og/eller andre trimester. Se tabell 1 til 7 i Vedlegg 6 for mer detaljerte opplysninger. I alle fire oversiktene dreide problemstillingen seg om nytten av tidlig ultralydundersøkelse versus ingen ultralyd. Hvorvidt en eventuell undersøkelse bør skje i første eller andre trimester ble i liten grad diskutert i disse oversiktene. Dette skyldes antakelig at undersøkelsen ble utført i andre trimester i nesten alle studiene som er omtalt i oversiktene. I de tre nyere enkeltstudiene ble gravide randomisert til ultralydundersøkelse i første eller andre trimester (eventuelt både og).

HTA-rapporten fra Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodikk (SBU) fra 1998 var den eneste av de systematiske oversiktene hvor testegenskapene ved ultralyd ved å sammenlikne faktisk fødseldag med fastsatt termin ble vurdert (12). En av de andre HTA-rapportene viste til den svenske (10), mens den siste HTA-rapporten kun vurderte "pregnancy outcomes" som følge av ultralydundersøkelse. I cochraneoversikten var heller ikke avvik mellom terminbestemmelse og faktisk fødselsdato med som utfallsmål (13).

I den siste enkeltstudien var resultatene fra en delstudie i et stort randomisert forsøk hvor effekten av screening i første og andre trimester vurdert (NUPP –Study, N= 40 000) (16). I delstudien sammenliknet forfatterne hvor godt forskjellige målemetoder ved ultralydundersøkelse ("dating formulae") anga svangerskapets lengde når undersøkelsen ble utført i henholdsvis første og andre trimester.

Vi inkluderte én nyere studie fra oppdateringssøket (17). Det var en prospektiv observasjonsstudie hvor forfatterne sammenliknet termin basert på siste menstruasjon med termin basert på ultralydmålinger i første og andre trimester.

Resultater fra studiene

I HTA-rapporten om rutinemessig ultralyd, konkluderer Hagenfeldt og medarbeidere med at forskjellen mellom beregnet termin og den reelle forløsningsdagen er mindre når graviditetslengden beregnes ved hjelp av ultralydundersøkelse enn på basis av dato for siste menstruasjon, og at dette gjelder både når tidspunkt for siste menstruasjon anses som sikkert og usikkert (12). For eksempel fant de at ultralydundersøkelse gjennomgående resulterte i en terminberegning som oftere "traff" reell fødselsdato ± 14 dager (ultralyd var mer presis i fra 3,7 til 19 prosent flere tilfeller i de tre studiene hvor dette hadde vært studert). Videre fant de at jo større forskjellen var mellom termin beregnet ved ultralyd og siste menstruasjon, desto oftere gav ultralyd det riktige anslaget. I ca. 60 prosent av tilfellene resulterte ultralydundersøkelse i en seinere termin og i 30 prosent av tilfellene en tidligere termin. Det forklarer hovedkonklusjonen i cochraneoversikten: meta-analyse av seks RCTer viste en signifikant reduksjon av induksjoner pga overtid i gruppen som hadde fått tilbud om ultralydundersøkelse (odds ratio (OR) 0,61, 95 % konfidensintervall (KI) 0,52 til 0,72).

De to andre HTA-rapportene bygger i stor grad på SBU-rapporten og cochraneoversikten, og har sammenfallende konklusjoner.

Når det gjelder spørsmålet om hvorvidt terminfastsettelse gjøres best i første eller andre trimester, er dette studert i få studier og er lite omtalt i de systematiske oversiktene. I den ene HTA-rapporten (10) konkluderte forfatterne at "the relative accuracy of dating

the pregnancy in the first as opposed to the second trimester has not been reported and is unlikely to be of clinical significance”.

I de to nyere randomiserte forsøkene hvor ultralydundersøkelse i første og andre trimester ble direkte sammenliknet, var forfatterne i første rekke opptatt av å studere innvirkningen på induksjonshyppighet (14;15). Resultatene i undersøkelsene spriker. Den ene studien omfattet totalt 196 gravide (15). Blant dem som var randomisert til ultralyd i første trimester var det fem som fikk fødselen igangsatt pga. overtidighet, mens det var 12 i den andre gruppa ($p=0,04$, RR 0,37, 95 % KI 0,14 til 0,96). Den andre studien var lagt opp til å inkludere 800 gravide, men bl. a. fordi ultralydundersøkelse hos private aktører har blitt stadig mer vanlig, så forskerne seg nødt til å avslutte studien før tida (14). De var da oppe i 463 deltakere. De fant praktisk talt ingen forskjell mellom induksjonsratene i de to gruppene (19 versus 17 stykker, RR 1,10; 95 % KI 0,59 til 2,07).

I den siste nyere enkeltstudien undersøkte man to undergrupper av gravide som deltok i et stort randomisert forsøk av ultralydundersøkelse (første versus andre trimester) (16). Forskerne utnyttet at unnfangelsestidspunktet kunne fastslås med stor nøyaktighet i 363 tilfeller (in vitro befruktning, IVF). Dermed kunne man teste ut forskjellige målemetoder for beregning av gestasjonsalder, både for første og andre trimester. I neste trinn valgte forskerne ut den metoden som gav det beste resultatet og prøvet den ut på et utvalg bestående av 4197 ”naturlig” befruktede kvinner.

Studien til Olesen og Thomsen inkluderte 798 kvinner, og resultatene var basert på analyser fra 657 spontane fødsler (18). De fant at ultralyd i andre trimester (uke 17 til 22) var den beste metoden for å anslå termin, sammenliknet med termin basert på ultralyd i første trimester eller når den var basert på siste menstruasjon. Forskjellene var små.

Diskusjon

Både i cochraneoversikten og i to av de nyere enkeltstudiene var hyppigheten av igangsatte fødsler (induksjoner) pga. overtidighet et viktig utfallsmål, blant annet fordi hyppigheten av induserte fødsler ses på som en indikasjon på hvor god en metode er til å beregne fosterets alder. Den optimale induksjonsraten i en populasjon er ikke kjent, og dermed har dette utfallsmålet begrenset verdi med tanke på å vurdere helsegevinst.

Hvorvidt en mer presis terminberegning også medfører økt overlevelse blant nyfødte, er så langt ikke overbevisende dokumentert. I cochraneoversikten fant de ikke en statistisk signifikant forskjell i perinatal mortalitet (OR 0,86, 95 % KI 0,67 til 1,12). Andre helserelaterte utfall av korrekt terminfastsettelse er sannsynlige, for eksempel færre induserte fødsler, sikker termin i forhold til undersøkelser av foster under svangerskapet, sikkerhet om termin dersom det er fare for eller det skjer en prematur fødsel

Konklusjon

Ultralydsundersøkelse tidlig i svangerskapet (første eller andre trimester) gir et mer presist estimat for termin enn anslag basert på opplysninger om siste menstruasjon – i gjennomsnitt. Screening med ultralyd fører også til at færre fødsler igangsettes pga. overtidighet. Om, og eventuelt i hvilken grad terminfastsettelse med ultralyd er av helsemessig betydning for mor eller barn, er ikke avklart.

Hvorvidt ultralydundersøkelse bør gjøres i første eller andre trimester for at terminberegning skal bli mest mulig presis, er uavklart. Det kan, med en viss rimelighet, hevdes at dette sannsynlighvis spiller mindre rolle.

KROMOSOMFEIL

Ved hjelp av ultralyd er det mulig å finne ulike utviklingsavvik og anomalier i svangerskapet. Noen utviklingsavvik kan avdekkes i første trimester, mens andre kan avdekkes i andre trimester.

Downs syndrom er den vanligste *kromosomfeil* og forekommer hos ca. ett av 700 nyfødte barn. *Påvisning* av kromosomfeil tidlig i svangerskapet gjøres ved kromosomanalyse av materiale hentet ved hjelp av fostervannsprøve eller morkakeprøve. Begge disse undersøkelsene innebærer imidlertid en økt risiko for abort (mellom 0,5 prosent og 1 prosent av prøvene) (5;12;19). Disse undersøkelsene gjøres på indikasjon der risikoen for kromosomfeil er høy. Dersom mange kvinner med lav risiko for å få barn med Downs syndrom gjennomgår fostervanns- eller morkakeprøver risikerer man at flere mister sitt friske foster pga prøvetakingen enn det antall fostre med Downs syndrom som oppdages. Undersøkelsene bør derfor bidra til at risikogruppen ("test positive") blir så liten som mulig – for at færrest mulig skal gjennomgå fostervanns- eller morkakeprøve – samtidig som man fanger opp så stor andel av fostre med Downs syndrom som mulig (høy sensitivitet).

De aktuelle undersøkelsesmetodene er:

- måling av nakkeoppklaring hos fosteret ved ultralydundersøkelse i første trimester, ev. vurdert sammen med mors alder for å beregne risiko for Downs syndrom
- måling av serummarkører (hCG, PAPP-A) i uke 11-14 i tillegg til måling av nakkeoppklaring (KUB), vanligvis vurdert sammen med mors alder for å beregne risiko for Downs syndrom
- måling av markører ved ultralyd i andre trimester ("soft markers"), eventuelt kombinert med serummarkører (integrert test), og ofte vurdert sammen med mors alder for å beregne risiko for Downs syndrom.

Måling av nakkeoppklaring

- Hva er den diagnostiske verdien av å screene kvinner i 11. til 14. svangerskapsuke for nakkeoppklaring for å identifisere fostre med Downs syndrom?

Vi inkluderte i utgangspunktet to systematiske oversikter: en svensk og en skotsk HTA-rapport (5;10) (Se tabell 1 og 8 i Vedlegg 6). Den svenske av Nilsson og medarbeidere er nyere og av høyere kvalitet enn den skotske. Dessuten baserte de skotske forfatterne seg på en ikke-systematisk oversikt i vurderingen av screening med nakkeoppklaring (20). Vi har derfor valgt å legge lite vekt på den skotske rapporten.

Svenskene inkluderte 30 studier publisert fra 1999 til 2005. Sensitiviteten for å finne Downs syndrom ved hjelp av undersøkelse av nakkeoppklaring varierte fra 43 prosent til 92 prosent i studier hvor målgruppen omfattet alle gravide ("uselektert populasjon")(5). Andelen kvinner som ved screening fikk beskjed om at de hadde økt risiko (andel "test positive") var mindre enn fem prosent i de fleste disse studiene. I og med at det overveldende flertall blant dem som er test-positive ikke bærer på et foster med Downs syndrom, er "test positiv"-raten i praksis den samme som "falskt positiv"-raten. I de tre studiene som benyttet en terskel på 1/250 ble det rapportert at andel test-positive lå mellom 1,9 prosent og 3,6 prosent, med en sensitivitet fra 62 prosent til 75 prosent. I seks studier hadde man valgt et beregnet risikonivå på 1/300 som terskel, og her ble mellom 4,8 prosent og 13,6 prosent av de gravide klassifisert som risikosvangerskap (test-positive), og mellom 75 prosent og 100 prosent av fostrene med Downs syndrom ble oppdaget (sensitivitet).

Her gjengis resultatene fra den svenske HTA-rapporten fra SBU (5):

1. Sensitiviteten for nakkeoppklaringscreening for oppdagelse av Downs syndrom i en uselektert populasjon varierer mellom 43 og 92 prosent.
2. Andelen kvinner som ved nakkeoppklaringscreening får beskjed om økt risiko (andelen test-positive resultat) for kromosomfeil er mindre enn fem prosent i de fleste studier av uselektert populasjoner. De fleste av disse vil være falskt positive testresultat.
3. Nakkeoppklaringsscreening er mer effektivt enn risikovurdering basert på kvinnens alder for oppdagelse av Downs syndrom fordi forholdet mellom sensitiviteten og andelen positive testresultat er bedre.
4. Med nakkeoppklaringsscreening minsker andelen kvinner som gjennomgår invasiv prøvetaking for kromosomfeil sammenliknet med om alder brukes som utvalgs-kriterium
5. Økt nakkeoppklaring hos foster med normal eller ukjent kromosomundersøkelse gir økt risiko for utviklingsavvik, og trolig også for abort.

Det er vanskelig å sammenlikne resultatene på tvers av studiene av flere grunner. I tillegg til at man benyttet varierende kriterier for å definere høyrisikogruppen (test-positive), var det også forskjeller i sammensetningen av populasjonene (f.eks. kvinnenes alder). Det bør også nevnes at flere av studiene var så små at det hersker betydelig usikkerhet rundt hvor "sanne" resultatene er. Eksempelvis: i den ene studien hvor alle fostre med Downs syndrom ble identifisert (100 prosent sensitivitet) var usikkerhetsmarginen stor (95 % konfidensintervall for sensitivitet: 55 til 100 %).

To forskjellige metoder for å identifisere hvilke gravide som bør tilbys fosterdiagnostikk er blitt direkte sammenliknet i et randomisert kontrollert forsøk fra Sverige: Risikovurdering med måling av nakkeoppklaring versus å tilby fosterdiagnostikk til alle kvinner over 35 år (21). Det viste seg at måling av nakkeoppklaring var både mer sensitiv enn screening basert på mors alder (71 prosent versus 58 prosent) og innebar langt færre

test-positive (4 prosent versus 18 prosent). Positiv screeningtest var definert som beregnet risiko for foster med Downs syndrom $\geq 1/250$ i den første gruppa, mens alle gravide i alderen ≥ 35 år var "test-positive" i den andre. På grunnlag av disse resultatene konkluderte forfatterne av den svenske HTA-rapporten med at screening med nakkeoppklaring er mer effektivt enn screening basert på kvinnens alder alene.

To poeng som framkommer i litteraturen og som kompliserer vurderingen av testenets sensitivitet er:

- Spontanaborter er mer hyppige ved Downs syndrom. Det anslås at 43 prosent av alle graviditeter med Downs syndrom leder til fosterdød mellom 12 svangerskapsuker og fullgått tid.
- I studiene blir testens sensitivitet kunstig høy fordi mange fostre med kromosomfeil og med falskt negativt testresultat spontanaborterer, og blir dermed ikke oppdaget.

Når det gjelder muligheten for å bruke måling av nakkeoppklaring til å avdekke andre kromosomfeil enn Downs syndrom, konkluderte forfatterne av den svenske HTA-rapporten med at sensitiviteten lå mellom 33 og 92 prosent i studier av rimelig kvalitet utført i uselekterte populasjoner. Den store variasjonen i sensitivitet kan delvis forklares med at kromosomfeilene var forskjellig fra én studie til en annen.

Vi fant i oppdateringssøket én ny studie som beskriver deteksjonsraten for å avdekke kromosomfeil ved å måle nakkeoppklaring (22). Forfatterne av en annen ny studie vurderte om det fantes et "cut-off" punkt for når en NT-måling bør føre til tilbud om diagnostiske tester uten å tilby dobbeltest først (23). Begge disse studiene konkluderer som vi gjør i vår rapport i forhold til den diagnostiske verdien av å måle nakkeoppklaring.

En tredje ny publikasjon viser resultater etter to år for deltakere som var med i den svenske NUPP-studien (24). Forfatterne fulgte barn som hadde fått påvist økt nakkeoppklaring i fosterstadiet og som hadde normale kromosomer. De konkluderte med at NT-måling alene ikke er en god test når det gjelder å finne barn med økt risiko for avvik, der hvor det ikke foreligger kromosomfeil.

Diskusjon

Den store variasjonen i sensitivitet kan skyldes ulike definisjoner for "positiv" og "negativ" test. I noen av studiene ble måling av nakkeoppklaring brukt som eneste kriterium for å vurdere om det forelå indikasjon for fostervanns- eller morkakeprøve. I andre studier ble risiko beregnet ut fra måling av nakkeoppklaring kombinert med kvinnens alder, og i disse studiene opererte man med en terskelverdi for å gå videre med fosterdiagnostikk, f.eks at beregnet risiko for Downs syndrom var høyere enn $1/250$. Jo lavere terskel som velges, jo flere fostre med Downs syndrom vil bli oppdaget, samtidig som flere friske foster vil utsettes for farene ved fostervanns- eller morkakeprøver.

KUB, kombinasjon ultralyd og blodprøver

- Hva er den diagnostiske verdien av å undersøke kvinner i 11. til 14. svangerskapsuke for nakkeoppklaring supplert med hCG og PAPP-A blodprøve for å identifisere fostre med Downs syndrom?

Vi inkluderte i utgangspunktet to systematiske oversikter, en svensk og en skotsk HTA-rapport (5;10), se tabell 1 og 8 i Vedlegg 6. Den svenske er nyere og var av høyere kvalitet enn den skotske. Dessuten baserte de skotske forfatterne seg på en ikke-systematisk oversikt i vurderingen av KUB (25). Vi har derfor valgt å legge lite vekt på den skotske rapporten.

I den svenske rapporten til Nilsson og medarbeidere har forfatterne basert seg på en systematisk oversikt, tolv prospektive og én retrospektiv studie for å besvare spørsmål om KUB (5).

Sensitiviteten for å identifisere fostre med Downs syndrom varierte fra 73 til 93 prosent (for uselektert populasjon) i de inkluderte studiene, med test-positiv-rater fra 2 til 7 prosent. For høyrisikopopulasjon var sensitiviteten mellom 85 og 100 prosent, med test-positivrate på 7 til 10 prosent.

I majoriteten av studiene ble det rapportert at sensitiviteten var lavere når risikovurderingen kun baserte seg på måling av nakkeoppklaring og mors alder, enn ved en kombinasjon av nakkeoppklaring, mors alder og serumanalyser. Flere av studiene oppgav også sensitivitet for KUB sammenliknet med serumtester i andre trimester (trippeltest og kvadruppeltest) og i de fleste tilfellene kom KUB best ut.

De svenske forfatterne konkluderer at KUB i svangerskapsuke 11+0 til 13+6 har høyere sensitivitet for Downs syndrom enn kun måling av nakkeoppklaring, ved samme andel test positive.

I oppdateringssøket identifiserte vi en studie der kostnader og utfall ble vurderte for sju metoder for screening for Downs syndrom(26). Vi fant også en ny finsk studie publisert i 2007 som vurderte den diagnostiske verdien av KUB (27). Forfatterne konkluderer med at Downs syndrom oppdages mer presist ved å tilby KUB, enn ved å tilby enten måling av nakkeoppklaring eller blodprøver alene.

Diskusjon

Mye av forklaringen på variasjonen i sensitivitet ligger antakelig i at det er brukt forskjellige "cut-off"-verdier for å definere om testene var positive eller negative.

Konklusjon

Sensitiviteten for å identifisere fostre med Downs syndrom ved hjelp av KUB varierte fra 73 til 93 prosent i de inkluderte studiene (for lavrisikopopulasjon), med test positiv-rater fra to til 10 prosent. KUB er den beste screeningmetoden for å påvise økt risiko for kromosomfeil tidlig i svangerskapet.

Rutinemessig ultralydundersøkelse i andre trimester

- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse av kvinner i 17. til 19. svangerskapsuke for å identifisere fostre med Downs syndrom?

Vi inkluderte to systematiske oversikter: én skotsk og én svensk HTA-rapport som evaluerte bruken av ultralydfunn i andre trimester med tanke på å avdekke foster med Downs syndrom. (5;10). Mer opplysninger om disse finnes i tabell 1 og 8 i Vedlegg 6.

Myke markører

Det finnes en rekke funn fra ultralydundersøkelser som i større eller mindre grad kan være assosiert med Downs syndrom og andre kromosomfeil. Noen av de vanligste (og som er de som gjennomgås i den svenske rapporten av Nilsson og medarbeidere) er

- Plexus koroideuscyste (cyste i hjernens plexus koroideus)
- Nakkeoppklaring
- Ekkogent hjertefokus
- Hyperekkogen tarm
- Utvidet nyrebekken
- Kort overarmsben
- Kort lårben

I noen studier har man forsøkt å beregne den diagnostiske nytten av enkeltmarkører, f.eks. plexus koroideuscyste, mens andre har benyttet algoritmer som omfatter flere markører som, sett i sammenheng, kan bidra til å estimere sannsynligheten for Downs syndrom hos fosteret.

I den skotske rapporten baserte forfatterne seg hovedsakelig på en egen gjennomgang av relevante studier – ikke andre systematiske oversikter. Deres konklusjon var at det eksisterer en omfattende forskningslitteratur på dette feltet, men det finnes få studier som bekrefter verdien av foreslåtte algoritmer for bruk av ultralydfunn for beregning av risiko for kromosomfeil. Dermed er det ikke mulig å fastslå verken *om* eller *hvordan* ultralydfunnene bør benyttes. Forfatterne rapporterer at beregnet sensitivitet for Downs syndrom i de forskjellige modellene spenner fra 45 til 100 prosent, med falske positive fra én til 37 prosent. De konkluderer videre at ultralydfunn må ses i sammenheng med serummarkører for å kunne bli brukt som screeningsverktøy, og at de ikke har funnet noen studier hvor ultralydundersøkelse har vært brukt på denne måten i en representativ populasjon.

I den svenske rapporten var problemstillingen om det finnes en sammenheng mellom ultralydmarkører og kromosomfeil hos foster i andre trimester. Selv om en slik

sammenheng er en forutsetning for å kunne bruke ultralydfunnene med tanke på screening, er det ikke tilstrekkelig. Forfatterne har likevel vurdert dette noe bredere og rapporterer presisjonsmål som sensitivitet og "positive likelihood ratio" (LR+) for de forskjellige markørene. Den svenske rapporten bygger i stor grad på en metaanalyse fra 2001 som omfattet 56 relevante studier, hvor formålet var å vurdere den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse i andre trimester med tanke på å avdekke fostre med Downs syndrom (28). De fleste studiene var utført på gravide med økt risiko (for eksempel høy alder og/eller utslag på serummarkører), og det hersker betydelig usikkerhet om overførbarheten til normalbefolkningen. En kan f.eks. tenke seg at selve undersøkelsen blir grundigere gjennomført hvis det allerede foreligger mistanke om kromosomavvik.

Sammenhengen mellom kromosomavvik og enkeltmarkører var sterkest for økt nakkefold i den forstand at et slikt funn var assosiert med fra 11 til 23,5 ganger økt risiko ("positive likelihood ratio") for Downs syndrom. Økt nakkefold må forstås som en annen markør enn nakkeoppklaring som kan sees i uke 11+0 til 13+6. Som screeningverktøy er denne markøren alene av begrenset verdi fordi kun et mindretall (4 til 9 prosent) av fostre med Downs syndrom har forøket nakkefold. Det overveldende flertallet av fostre med økt nakkefold har ikke Downs syndrom, og dermed vil også disse utsettes for risiko ved fostervannsprøve dersom et funn av økt nakkefold legges til grunn for videre utredning.

Trippel- og kvadruppeltest

Blodprøver av gravide kan brukes for å screene for Downs syndrom i andre trimester. Dobbeltest (beta hCG + PAPP-A), trippeltest (AFP + hCG + ukonjungert østriol) og kvadruppeltest (AFP + hCG + ukonjungert østriol + inhbin A) er de testene som brukes mest. Forfatterne av den svenske HTA-rapporten fant at kvadruppeltest sammen med den gravides alder er den mest effektive screeningstrategien for Downs syndrom i andre trimester (5). Sensitiviteten for screeningstest øker fra 62 prosent for dobbeltest til 70 prosent for trippeltest og 79 prosent for kvadruppeltest. Falskt positivraten er 5,6 prosent, 6,2 prosent og 7,7 prosent respektivt og funnene er basert på prospektive studier.

I oppdateringssøket fant vi én ny amerikansk studie hvor forfatterne hadde vurdert metoder for å screene for kromosomfeil, annet enn Downs syndrom, i første og andre trimester (29). Studien omfattet 36 171 graviditeter. Alle deltakerne ble screenet både i første og andre trimester. Forfatterne fant en deteksjonsrate på 78 prosent (95 % KI 69 til 87 %) for kromosomfeil utenom Downs syndrom ved KUB med en falskt positiv rate på 6 prosent. Kvadruppeltest med ultralydscreening i andre trimester fant 20 av 29 tilfeller (69 %, 95 % KI 52 til 86 %).

Diskusjon

Alt i alt mener de skotske forfatterne at ultralydundersøkelse i andre trimester ikke bør omfatte mulige markører for Downs syndrom. Dersom slike markører oppdages som tilfeldige funn under rutineundersøkelse mener forfatterne at "these should be viewed from the perspective that women have already been screened for trisomy 21 and should not prompt clinical action." I Norge forholder det seg noe annerledes ettersom det ikke

tilbys rutinemessig ultralydundersøkelse i første trimester. Trippel- og kvadruppeltest i andre trimester er heller ikke del av de rutinemessige svangerskapsundersøkelsene, men kan eventuelt tilbys for kvinner som i følge bioteknologiloven kan tilbys fosterdiagnostikk.

De svenske forfatterne oppsummerer resultatene i de mange studiene med at markørenes assosiasjon med kromosomfeil er vurdert i "forskningsstrukturelle" settinger og varierer i design og populasjon. Det innebærer at det ligger en usikkerhet i det å overføre metoden til kliniske settinger i normalpopulasjoner. De mener derfor at anvendelsen av ultralydmarkører for risikovurdering av kromosomavvik i andre trimester ikke er fullstendig evaluert som screeningmetode.

Ultralydundersøkelser i andre trimester vil i praksis omfatte vurdering av alle funn som gjøres ved undersøkelsen, også markører for Downs syndrom. Funn av eventuelle markører fører til at kvinnene får tilbud om videre undersøkelser. Ut fra dokumentasjonen som er oppsummert i denne rapporten er markører funnet i andre trimester dårligere egnet for å finne økt risiko for kromosomfeil enn KUB i uke 11 til 13+6.

Nesebeinsundersøkelse

Hvorvidt fosterets nesebein er synlig eller ei, og evt. nesebeinets lengde, har vært foreslått som en mulig markør for kromosomfeil. Undersøkelse av nesebein kan gjøres både i første og andre trimester. Både den tidligere nevnte skotske og svenske rapporten har gjennomgått litteratur om dette.

I den skotske rapporten er det inkludert sju enkeltstudier hvor man har vurdert nytten av nesebein som markør for kromosomavvik. De fleste studiene er av fostre som allerede har gjennomgått screeningundersøkelse og hvor det er funnet grunnlag for å gå videre med fostervann- eller morkakeprøve. De skotske forfatterne konkluderer at "The value of nasal bone as a marker for chromosome abnormalities is not clear from the studies presented in this HTA Report".

De svenske forfatterne inkluderte 19 primærstudier, men heller ikke de fant noen studier der vurdering av nesebein var benyttet i en klinisk sammenheng og igjen dreide det seg i hovedsak om selekterte utvalg av gravide. Fire av studiene var utført i første trimester på uselekterte populasjoner. I disse studiene varierte sensitiviteten for å oppdage Downs syndrom fra 0 til 54 prosent. Studier med måling av nesebein i andre trimester i uselekterte populasjoner mangler. For høyrisikopopulasjoner varierte sensitiviteten for å finne Downs syndrom fra 28 til 100 prosent.

I oppdateringssøket identifiserte vi fire nye diagnostiske studier fra 2006 hvor forfatterne har vurdert verdien av å måle nesebein i *første* trimester (30-33). Tre av studiene var utført på en uselektert populasjon, og disse rapporterte lavere sensitivitet for Downs syndrom enn fra studier gjort i en høyrisikopopulasjon (som oppfølging etter f. eks øket nakkeoppklaring). Alle tre konkluderer med at vurdering av nesebein i første trimester har for lav sensitivitet til å brukes som en rutinemessig undersøkelse for Downs syndrom.

En ny studie har vurdert diagnostisk verdi av nesebeinsmåling i *andre* trimester (34). Forfatterne rapporterte funn fra en retrospektiv kohortstudie og konkluderer med at nesebein er en nyttig markør for Downs syndrom i andre trimester (ultralydundersøkelse i uke 15 til 24).

Diskusjon

Det er mulig nesebeinsundersøkelse kan brukes som tilleggundersøkelse for å øke sensitiviteten eller redusere andel test positive i forbindelse med måling av nakkeoppklaring eller nakkefold (se over), men dette er usikkert. De svenske forfatterne konkluderer med at det er få studier som har vurdert reproduserbarheten av nesebeinsundersøkelser og at resultatene ikke er konsistente.

Konklusjon

Ultralydundersøkelse alene i svangerskapsuke 17 til 19 er dårlig egnet til å finne foster med økt risiko for Downs syndrom og andre kromosomfeil.

Det mangler gode studier som viser at nesebeinundersøkelse er en effektiv metode for å finne Downs syndrom i andre trimester.

ANDRE UTVIKLINGSAVVIK

Å vurdere risiko for hjertefeil gjøres i dag rutinemessig i uke 17 til 19 i svangerskapet. Noen fagmiljøer ønsker å innføre screening for hjertefeil i første trimester gjennom måling av nakkeoppklaring og visualisering av hjertekammer. Økt nakkeoppklaring kan være forbundet med økt risiko for hjertefeil.

Ultralydundersøkelsen som i dag tilbys alle gravide i uke 17 til 19 kan finne noen *utviklingsavvik* hos fosteret, blant annet spina bifida og andre nevrالرrørdefekter, og misdannelser i nyre-urinveier og skjelett. Noen, men ikke alle utviklingsavvik kan også påvises ved ultralydundersøkelse i uke 11 til 14.

Hjertefeil

- Hva er den diagnostiske verdien av å screene kvinner i 11. til 14. svangerskapsuke for nakkeoppklaring for å identifisere fostre med alvorlige hjertefeil?
- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse av kvinner i 17. til 19. svangerskapsuke for å finne fostre med alvorlige hjertefeil?

Vi fant tre systematiske oversikter som har vurdert screening i første og/eller annet trimester for å finne hjertefeil hos foster (5;10;35). Se tabell 1, 8 og 9 i Vedlegg 6 for mer detaljerte beskrivelser. Blant disse var det en svensk HTA-rapport (fra SBU) som både var nyest og vurdert av oss til å være av høyest kvalitet (5). Vi har derfor i første rekke lagt

vekt på resultatene fra denne systematiske oversikten. Én av oversiktene omhandlet kun måling av nakkeoppklaring tidlig i svangerskapet (35).

Ultralydundersøkelse i første trimester for hjertefeil

De to mest aktuelle tilnærmingene for å avdekke hjertefeil ved hjelp av ultralyd er måling av nakkeoppklaring (med ev. påfølgende målrettet undersøkelse av hjertet) eller at hjertet blir visualisert ved selve screeningundersøkelsen. Disse metodene kan kombineres.

Nakkeoppklaring

I SBU-rapporten inkluderte forfatterne åtte studier hvor den diagnostiske verdien av å måle nakkeoppklaring med tanke på å avdekke hjertefeil ble vurdert. De fant at sensitiviteten varierte mellom ni og 29 prosent, ved en testpositiv frekvens på ca én prosent (5). I studier hvor den testpositive frekvensen var 3,5 til 5 prosent varierte sensitiviteten fra 14 til 36 prosent. Mange av fostrene med hjertefeil hadde også andre misdannelser, og/eller kromosomfeil. I bare to av studiene ble testegenskapene med tanke på å avdekke isolerte hjertefeil vurdert. I den ene fant man en sensitivitet på 10 prosent ved en testpositiv frekvens på 0,8 prosent, mens de tilsvarende tallene fra den andre studien var 10 prosent og 5 prosent. I sum konkluderer SBU-forfatterne med at nakkeoppklaring har lav sensitivitet for hjertefeil og ikke er en effektiv metode for å skille mellom foster med og uten hjertefeil.

Makrydimas og medarbeidere oppsummerte åtte studier, til dels de samme som i SBU-rapporten – i en metaanalyse. De fant at dersom "cut-off"-verdien settes ved den øvre 99 prosent-percentilen for nakkeoppklaring var sensitiviteten for å avdekke hjertefeil 31 prosent, med en spesifisitet på 98,7 prosent. Deres konklusjon var at måling av nakkeoppklaring er en moderat effektiv strategi for å avdekke medfødte hjertefeil.

Den tredje systematiske oversikten, en skotsk HTA-rapport (10), konkluderte med at måling av nakkeoppklaring ikke kan anses å være en reliabel metode for å avdekke strukturelle feil hos fosteret, fordi resultatene fra studiene som er gjennomført spriker for mye.

I oppdateringssøket fant vi én ny nederlandsk studie som hadde vurdert effekten av nakkeoppklaringsmåling og risiko for hjertefeil (36). Også denne studien konkluderer med at assosiasjonen mellom økt nakkeoppklaring og hjertefeil er for svak til å brukes som screeningmetode alene.

Visualisering av fosterhertet

I SBU-rapporten er det inkludert fem studier hvor muligheten for å avdekke hjertefeil gjennom å undersøke fosterhertet i første trimester er vurdert (5). Én av studiene rapporterte relativ høy sensitivitet (58 prosent), men det er tvil om hvor god oppfølgingen av de gravide var, noe som reiser mistanke om at sensitiviteten er overvurdert. I de fire andre studiene var sensitiviteten fra 0 til 10 prosent. Andelen falske positive var enten ikke rapportert, eller vurdert som lav.

Vi identifiserte i oppdateringssøket én ny prospektiv observasjonsstudie hvor forfatterne hadde vurdert diagnostisk verdi av ultralydundersøkelse og føtal ekkokardiografi tidlig i

svangerskapet (uke 11+0 til 13+6) i en uselektet "medium-risk" populasjon (37). I denne studien ble ultralydundersøkelsene av 3094 foster utført av én og samme spesialist, og populasjonen var i noe grad selektet. I denne studien fant forskerne 84,2 prosent (32/38) av hjertefeilene.

Diskusjon

SBU-forfatterne påpeker at det er mulig å visualisere fosterhertet ved ultralydundersøkelse i uke 11 til 14, men dette avhenger mye av kompetansen til den som undersøker. Det kan være mulig å diagnostisere mellom 50 og 86 prosent av hjertefeilene dersom undersøkelsen gjøres transvaginalt (i kvinnens skjede) i første trimester, dersom det gjøres av en som er ekspert i å undersøke fosterhjerter.

Undersøkelse for hjertefeil i andre trimester

I andre trimester er det gjennom direkte undersøkelse av fosterhertet at hjertefeil avdekkes. Undersøkelsen gjøres så omfattende som teknikk og akustikk tillater. Ved gode forhold kan både hjertets anatomi, trykkforhold og sirkulasjon/blodstrømmer vurderes. Den tekniske utvikling innen dette fagfeltet er rask.

SBU-forfatterne fant stor spredning i sensitiviteten for å finne medfødte hjertefeil ved rutinemessig ultralydundersøkelse i uke 18 til 22, blant de 13 studiene de inkluderte. For alvorlige hjertefeil var spredningen fra 0 til 66 prosent, og fra 0 til 39 prosent for "alle" eller udefinerte hjertefeil (5). I én studie var sensitiviteten for "alle" hjertefeil rapportert å være 81 prosent, men dette resultatet festes det ikke lit til i SBU-rapporten. En norsk kohortstudie (Tegnander 2006), som er inkludert i SBU-rapporten fant en sensitivitet på 41 prosent for alvorlige hjertefeil.

I den skotske HTA-rapporten baserte forfatterne seg på sju prospektive studier (10). De påpeker, som SBU-forfatterne, at det er stor variasjon studiene i mellom når det gjelder hvor mange hjertefeil som ble funnet. De mener dette hovedsakelig skyldes at oppfølgingstiden varierer, noe som innvirker på antall misdannelser som oppdages, og at hvilke typer hjertefeil som er inkludert ikke er de samme på tvers av studiene. I tillegg vises det til at kompetansen og erfaringen til dem som utfører undersøkelsene høyst sannsynlig er av vesentlig betydning for sensitiviteten.

I oppdateringssøket fant vi en ny norsk studie hvor forfatterne har vurdert hvordan helsepersonells (sonograf/jordmor) erfaring påvirker i hvilken grad hjertefeil oppdages ved den rutinemessige ultralydundersøkelsen i andre trimester (38). Dataene i denne studien var fra 1991 til 2001, og helsepersonell med erfaring fra mer eller mindre enn 2000 ultralydundersøkelser ble sammenliknet. Hos 29 035 foster ble 35 av 82 (43 prosent) alvorlige hjertefeil oppdaget ved rutinemessig ultralydundersøkelse. Forskjellen mellom helsepersonell med mye og mindre erfaring var 52 versus 32,5 prosent for store hjertefeil, 44 versus 27 prosent for isolerte hjertefeil og for hjertefeil som var assosiert med andre utviklingsavvik 58 versus 39 prosent.

Hvilken metode er mest effektiv?

Det er bare gjort én randomisert studie som har sammenliknet sensitiviteten for å finne hjertefeil ved å screene i første eller andre trimester (den svenske NUPP-studien), oppsummert i SBU-rapporten (5). Studien hadde totalt 39 572 graviditeter, 36 108 fostre var med i analysen; som hadde to grupper: gruppe 1 (ultralyd uke 12): 18 053, gruppe 2 (ultralyd uke 18): 18 055. Resultatet av undersøkelse i første trimester: Sensitiviteten for å avdekke hjertefeil var 11 prosent. Andel testpositive var 0,09 prosent. Resultatet av undersøkelsen i andre trimester: Sensitiviteten var 15 prosent. Testpositive: 0,10 prosent. Forskjellen i sensitivitet var ikke statistisk signifikant.

I SBU-rapporten kommenteres det at studien var av moderat metodisk kvalitet og at den er relevant for svenske forhold. Videre bemerkes at kompetansen for å gjøre undersøkelser av fosterhjerne i første trimester antakelig var mangelfull. I denne studien var det ingen tilfeller der måling av nakkeoppklaring ($\geq 3,5$ mm) førte til at hjertefeil ble diagnostisert før fødsel.

Prognose

Overlevelsen blant barn med alvorlig hjertefeil er fortsatt lav, til tross for framskritt innen barnehjertekirurgi (10). Én konsekvens av prenatal diagnostikk er at foreldre kan velge svangerskapsavbrudd der hvor alvorlige hjertefeil blir diagnostisert. Dette bidrar til at det er vanskelig å sammenlikne prognose med og uten screening. Hjertefeil som oppdages ved ultralydundersøkelse er gjerne alvorligere og har dårligere prognose enn de som ikke oppdages, noe som også gjør det problematisk å sammenlikne utfall mellom tilfeller som er diagnostisert under svangerskapet og tilstander som diagnostiseres etter fødsel.

I studier hvor man har sammenliknet utfallet mellom pre- og postnatal diagnose av samme type hjertesykdom blant levende fødte, er det vist at barn som fikk diagnose før fødselen hadde det bedre før operasjon enn barna som fikk diagnosen etter fødsel. I noen slike studier er det også vist lavere dødelighet i gruppen som fikk diagnosen i svangerskapet (5). Slike sammenlikninger er beheftet med betydelig usikkerhet.

Konklusjoner

Nakkeoppklaringscreening er en moderat til lite effektiv metode for å finne alvorlige hjertefeil.

Sensitiviteten for å finne hjertefeil (ved visualisering av fosterhertet) ved ultralydundersøkelse i svangerskapet er lav i første trimester. Screening for nakkeoppklaring med tanke på hjertefeil øker sensitiviteten (mellom ni og 29 prosent). Ultralyd i uke 17 til 19 kan avdekke hjertefeil (fra 0 til 66 prosent i internasjonale studier, femten prosent i den svenske NUPP-studien og 41 prosent i en norsk studie). Sannsynligvis oppdages færre hjertefeil ved screening i første enn i andre trimester, men dette avhenger av kompetansen til den personen som utfører undersøkelsen. Andelen funn som er falske positive (ved utredningsforløpets slutt) er lav, omkring 0,1 prosent.

Funn fra observasjonsstudier kan tyde på at prognosen er noe bedre for levendefødte barn som får påvist alvorlig hjertefeil i svangerskapet enn for barn der diagnosen stilles etter fødsel.

Andre sykdommer hos fosteret (nevralrørsdefekter, nyre, mage-tarm, skjelett)

- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse i 11. til 14. svangerskapsuke, for å finne utviklingsavvik i mage/tarm/skjelett?
- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse i 17. til 19. svangerskapsuke, for å finne foster med utviklingsavvik i mage/tarm/skjelett?
- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse 11. til 14. svangerskapsuke, for å finne foster med alvorlige nevralrørsdefekter?
- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse i 17. til 19. svangerskapsuke, for å finne foster med alvorlige nevralrørsdefekter?

Vi inkluderte to systematiske oversikter/rapporter som har vurdert ultralydundersøkelse i første og andre trimester i den hensikt å finne utviklingsavvik hos foster: én svensk og én skotsk HTA-rapport (5;10). De svenske forfatterne vurderte hvor stor andel av foster med utviklingsavvik som kan oppdages, uten å se nærmere på forskjellige typer avvik. I den skotske rapporten er forskjellige avvik i noen grad vurdert for hver enkelt misdannelse. Mer opplysninger om oversiktene finnes i tabell 1 og 8 i Vedlegg 6.

Ultralydundersøkelse i første trimester

Ultralydundersøkelse for strukturelle utviklingsavvik i første trimester kan identifisere strukturelle abnormaliteter, f. eks. anencephalus (manglende hjerne). I tillegg kan det utføres måling av nakkeoppklaring (i uke 11+0 til 13+6). Forøket nakkeoppklaring kan være assosiert med enkelte utviklingsavvik. Undersøkelsen gjøres som regel transabdominalt, men kan gjøres transvaginalt (via skjeden) for bedre bildekvalitet.

Forøket nakkeoppklaring

I den svenske rapporten vises det til en oversiktsartikkel (39) som omfattet 11 studier fra 1997 til 2004 der graviditetsutfall for til sammen 2128 foster med forøket nakkeoppklaring, dvs. enten ≥ 3 mm eller ≥ 95 prosent-percentilen, men med normalt eller ukjent kromosomtall. Bare tre av studiene hadde kontrollgruppe som gjorde det mulig å sammenlikne med foster med normal nakkeoppklaring. Resultatene varierte og det ligger mye usikkerhet i tolkningen av dem. De svenske forfatterne konkluderer med at forøket nakkeoppklaring var assosiert med noe økt risiko for misdannelser ("positive likelihood ratio" omkring 4,5). Normalt funn var ikke assosiert med redusert risiko.

Fire studier som omhandlet forøket nakkeoppklaring og utviklingsavvik er oppsummert i den skotske HTA-rapporten, i tillegg til to studier som kun vurderte hjertefeil (10). I disse studiene hadde mellom 0,4 og 3,6 prosent av alle fostrene forøket nakkeoppklaring. Variasjonen hang blant annet sammen med hvor lang og grundig oppfølgingstid det var snakk om. De skotske forfatterne konkluderer med at inntil funnene fra flere studier blir mer konsistente, er ikke NT-måling en tilstrekkelig god metode for å oppdage strukturelle utviklingsavvik.

Ultralyd for å avdekke strukturelle avvik

I den svenske SBU-rapporten inkluderte forfatterne fem kohortstudier som omhandlet effektiviteten av screening for utviklingsavvik ved rutineultralyd i 11. til 14.

graviditetsuke. I disse studiene sprikte sensitiviteten fra 9 til 54 prosent. Andelen falske positive var liten. Den store spredningen ble bl. a. forklart med at definisjonen av misdannelse varierer og at kvaliteten av oppfølgingen var forskjellig på tvers av studiene.

Forfatterne av den skotske HTA-rapporten oppsummerte ni prospektive studier som vurderte ultralydundersøkelse for utviklingsavvik i første trimester (10). Det var stor variasjon studiene i mellom. Noen brukte transvaginal undersøkelse, mens andre gjorde undersøkelsen transabdominalt. Det var ikke tydelig sammenheng mellom hvilken metode som ble brukt og hvor mange utviklingsavvik som ble oppdaget. Sensitivitetene varierte fra 18 til 65 prosent.

I den skotske HTA-rapporten konkluderes det med at det er et begrenset antall medfødte misdannelser som med rimelig sannsynlighet kan avdekkes ved rutinemessig transabdominal ultralydundersøkelse i første trimester, og at det blant disse bare er anencephalus som opptrer med en prevalens som berettiger nærmere vurdering. Gjennomsnittlig sensitivitet for å avdekke anencephalus var 86,5 prosent (95 % KI 78,5 til 94,4) blant ni inkluderte studier hvor dette var vurdert. Det var ingen rapporterte tilfeller av falske positive.

Ultralydundersøkelse i andre trimester

De svenske forfatterne inkluderte fem prospektive studier publisert etter 1998 hvor den diagnostiske verdien av å screene/undersøke for utviklingsavvik ved ca 18. svangerskapsuke var vurdert (5). I fire av studiene hadde forfatterne ekskludert mindre utviklingsavvik. Sensitiviteten varierte fra 19 til 80 prosent. Det store spriket kan forklares med at studiene ikke omfattet de samme misdannelsene, og at oppfølgingstiden varierte. Falskt positiv- raten lå mellom 0,06 og 0,5 prosent.

I den skotske HTA-rapporten vises det til en tidligere rapport fra SBU, fra 1998 (12). I denne rapporten var det inkludert 19 studier av rutinemessig ultralydundersøkelse i andre trimester for å finne utviklingsavvik. Sensitiviteten varierte fra 5,8 til 85 prosent. Falskt positiv-raten var én prosent eller mindre. Studier som også omfattet mindre utviklingsavvik hadde lavest sensitivitet, og det forklarer noe av variasjonen. Sensitiviteten var høyere med tanke på å finne utviklingsavvik i nervesystemet enn for å avdekke hjertefeil.

De skotske forfatterne rapporterer også resultatene fra en annen tidligere HTA-rapport, selv om litteratursøket i denne blir beskrevet som "not comprehensive" (40). Også her fant man en høyst varierende sensitivitet for strukturelle utviklingsavvik ved bruk av ultralydundersøkelse i andre trimester (13,5 til 85,3 prosent). I denne rapporten ble også sensitivitetsanslag for spesifikke diagnosegrupper rapportert, se tabell 1.

Tilstand	Antall screenede foster	Sensitivitet Screen positive/sanne positive (prosent)
Nevralrørsavvik		
Anencephalus	57 782	37/38 (97,4 %)
Spina bifida	59 393	22/33 (66,7 %)
Encephalocele	40 606	7/7 (100 %)
Hydrocefalus	45 067	18/32 (56,3 %)
"Holoprosencephaly"	37 198	4/7 (57,1 %)
Andre neuralrørsavvik	46 230	12/27 (44,4 %)
Mage-tarm		
Diaphragmahernie	61 486	110/187 (59 %)
Tracheal- øsofagusatresi	45 473	2/15 (13,3 %)
Gastrochisis	95 773	30/34 (88,2 %)
"small bowel obstruksjon"	59 875	2/15 (13,3 %)
Nyre- urinveier		
"Obstructive uropathy"	57 731	154/230 (67 %)
Renal dysplasi	52 678	24/38 (63,2 %)
Renal agenesis	42 884	13/26 (50 %)
"Prune belly syndrome"- mangel på abdominalmuskel – assosiert med flere sykdommer	15 654	3/4 (75 %)
Andre	44 137	13/26 (50 %)

Tabell 1 Sensitivitet for strukturelle utviklingsavvik, ultralyd andre trimester (etter Ritchie (10))

Konklusjonen i den skotske rapporten er at sensitiviteten ved ultralydundersøkelse i andre trimester ligger mellom 5,8 og 85 prosent, avhengig av alvorlighetsgraden og type utviklingsavvik det er snakk om. Sensitiviteten er også avhengig av gestasjonsalder, kyndigheten til den som utfører undersøkelsen, utstyret som blir brukt og kvinnens vekt. Falskt positiv-raten er lav, under én prosent, men dette er ved utredningens slutt. Falskt positiv-raten før utredningsslutt varierer. Den lave andelen falskt positive forklares ved

at dersom det fattes mistanke om avvik vil man utrede videre for å sikre en riktigst mulig diagnose. Dette sier altså mer om oppfølging og diagnostisering enn om hvor god selve ultralydundersøkelsen er.

Hvilken metode er mest effektiv?

Det er gjort én randomisert studie som har sammenliknet sensitiviteten for utviklingsavvik i første og andre trimester (den svenske NUPP-studien fra 2006).

Resultatet fra denne studien med 44 000 kvinner var at sensitiviteten før 22. svangerskapsuke var 15 prosent der undersøkelsen ble gjort i uke 12. Når undersøkelsen ble gjort i uke 18, fant man en sensitivitet på 19 prosent. Det var ikke statistisk signifikant forskjell mellom gruppene ($p=0,14$; 95 % KI for forskjell - 9 % til + 1 %). Hvis man bare tar med dødelige og alvorlige utviklingsavvik var sensitivitetene hhv. 30 prosent (uke 12) og 40 prosent (uke 18) ($p=0,14$; 95 % KI for forskjell -20 % til +0,3 %).

Prognose

Et viktig spørsmål er: Blir prognosen for barn som blir født med utviklingsavvik bedre hvis diagnosen blir stilt før fødsel? Det finnes noen observasjonsstudier som har prøvd å besvare dette spørsmålet. Det er vanskelig å trekke sikre konklusjoner fordi fostre som får stilt diagnose skiller seg fra barn som får stilt diagnosen etter fødsel, spesielt når det gjelder tilstandens alvorlighetsgrad. Som nevnt over tyder resultatene fra noen studier på at kjennskap til alvorlige hjertefeil før fødsel kan forbedre prognosen når det gjelder overlevelse og helsetilstand før operasjon. Det er også noen studier som har vist at kjennskap om hydronefrose forbedrer helsen til barna på lang sikt (5). Andre studier har ikke kunne påvise at det har hatt noen innvirkning på helsa til barna hvorvidt man kjente til diafragmahernie eller ryggmargsbrokk på forhånd.

I oppdateringssøket fant vi også en ny systematisk oversikt hvor forfatterne oppsummerte studier om hydronefrose oppdaget i svangerskapet (41). Hensikten var å vurdere om graden av hydronefrose i fosterlivet samt relaterte ultralydfunn var assosiert med perinatale utfall. Risikoen for patologi hos barnet etter fødsel relatert til grad av hydronefrose var 11,9 prosent for mild, 45,1 prosent for moderat og 88,3 prosent for alvorlig. Det var signifikant økt risiko per grad økning av hydronefrose.

I en norsk observasjonsstudie, publisert i 2006, men med data fra 1993 til 1998, vurderte forfatterne hvordan den rutinemessige ultralydundersøkelsen i uke 17 til 19 kan si noe om risikoen for å få veksthemmede barn (42). Studien var en observasjonsstudie basert på data fra medisinsk fødselsregister. Forfatterne fant at foster som var symmetrisk eller asymmetrisk små ved denne rutinemessige ultralydundersøkelsen også generelt var lettere, kortere og tynnere ved fødsel og at de var utsatt for flere negative helseutfall. Veksthemming er for øvrig ikke nødvendigvis forbundet med utviklingsavvik.

Konklusjoner

Det er begrenset hvor mange utviklingsavvik som kan oppdages i første trimester. Hva som oppdages er også avhengig av kyndigheten til den som utfører undersøkelsen.

Sensitiviteten ved screening for utviklingsavvik ved rutineultralyd ved 11. til 14. graviditetsuke ligger mellom 9 til 54 prosent. Andelen falskt positive ved utredningens slutt er lav.

Ultralydundersøkelse for anomalier i andre trimester har en sensitivitet på 5,8 til 85 prosent avhengig av flere faktorer, som definisjoner av anomalier, gestasjonsalder, antall ultralydundersøkelser og kyndighet hos personellet som utfører undersøkelsen. Falskt positiv-raten (FPR) varierer for de ulike avvik, men er ved utredningens slutt under én prosent.

FLERLINGESVANGERSKAP

Tvillingsvangerskap og andre flerlingesvangerskap er forbundet med høyere risiko for komplikasjoner enn graviditeter med ett foster. Teoretisk burde man ved ultralydundersøkelse i første eller andre trimester med hundre prosent sikkerhet kunne fastslå hvor mange foster det er i gjeldende svangerskap. Personen som utfører ultralydundersøkelsen kan likevel overse foster i flerlingesvangerskap eller se et ekstra foster som ikke finnes. Dette kan skyldes distraksjoner i undersøkelsesøyeblikket eller mangel på trening (12).

Ultralyd i første trimester kan avklare om tvillinger deler morkake og fosterhinner. Man ser etter *Lambda* tegn. Toeggete tvillinger har alltid to morkaker (dichoriot) og to fosterhinner (diamniot). Eneggede tvillinger kan være dichoriot/diamniot, dichoriot/monoamniot eller monochoriot/monoamniot. For tvillinger som har felles morkake (monochoriot) er det mulighet for tvilling til tvilling transfusjonssyndrom. Tvillinger med felles morkake trenger spesiell overvåking. Se ordforklaringer i Vedlegg 2.

Tilbudet om rutinemessig undersøkelse i andre trimester for å avdekke flerlingesvangerskap inngår i dagens tilbud om ultralydundersøkelse i andre trimester.

Vi er bedt om å utrede den diagnostiske verdien eller kliniske effekten av å finne flerlingesvangerskap ved rutinemessig screening i første trimester, i forhold til andre trimester. Det er spørsmål fra fagmiljøene i Norge om tidlig screening bør innføres fordi undersøkelse tidlig i graviditeten kan gi mer presis informasjon. Tvilling til tvilling transfusjon er en risikotilstand som vil kunne følges tett hvis man har kunnskap om at tvillingene deler morkake.

- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse i første trimester sammenliknet med undersøkelse i andre trimester for å finne tvillingsvangerskap, og hva betyr dette for fostrenes helse og for fødselsforløpet?

Vi fant to systematiske oversikter som har vurdert screening for flerlingesvangerskap ved hjelp av ultralyd tidlig i svangerskapet (10;13). Det var én cochraneoversikt og én skotsk HTA-rapport. Se tabell 1 og 4 i Vedlegg 6 for mer detaljerte opplysninger.

Ingen studier som var med i cochraneoversikten har sammenliknet ultralydundersøkelse i første og andre trimester. Både studier som omhandlet ultralyd i første trimester og i andre trimester ble inkludert i oversikten, og resultatene presenteres samlet. Vi kan altså ikke hente ut data om screeningundersøkelse i første trimester eller andre trimester for seg (13).

I cochraneoversikten ble det vist at ultralydundersøkelse tidlig i svangerskapet fører til at nesten alle tvillingsvangerskap blir kjent. Resultatet fra fem randomiserte studier var at 2 av 130 tvillingpar (1,5 prosent) var ukjent ved forløsningsstart i ultralydgruppen, mens det var 10 udiagnostiserte tvillinger av 130 tvillingpar i kontrollgruppen (7,7 prosent)(12). En meta-analyse fra cochraneoversikten viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom rutinemessig og ikke-rutinemessig ultralydundersøkte tvillinger når det gjaldt perinatal dødelighet (OR 0,81; 95 % KI 0,36 til 1,80). Det var heller ingen sikker forskjell med tanke på sykелighet i nyfødtp perioden, fødselskomplikasjoner eller graviditetslengde.

Den skotske HTA-rapporten viser til cochraneoversikten, men rapporterer også til to arbeider som spesifikt omhandler screening i første trimester. De fant én oversikt fra 1998 og én studie fra 1997. I oversikten ble det konkludert med at vurdering av om tvillinger har felles morkake (chorionisitet) var enklest å utføre i første trimester. De skotske forfatterne påpeker at selv om det er vist at tvillinger med felles morkake har dårligere prognose hva gjelder enkelte utfall, og at effektive kliniske intervensjoner kan iverksettes ved tidlig identifikasjon av "twin to twin transfusion syndrome", er det ikke vist at en vurdering av chorionisitet gir en høyere overlevelse (10;43).

Vi fant to oversiktsartikler av lav metodisk kvalitet fra 2004 og 2005 (44;45). Disse konkluderte også med at ultralyd i første trimester avdekker chorionisitet ved tvillingsvangerskap med større presisjon enn undersøkelse i andre trimester. Og det mangler kliniske studier hvor den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse for å finne tvillingsvangerskap i første trimester er sammenliknet med screening i andre trimester.

Diskusjon

Forfatterne av cochraneoversikten sier at det trengs mer forskning om nytten ved slike undersøkelser fordi tidlig diagnose av tvillinger ikke er vist å gi bedre resultater for en rekke viktige utfall.

”The continuing high perinatal mortality rate from multiple pregnancies is a legitimate cause for concern and requires to be studied on a number of fronts; at least early detection improves the potential for the proper scientific study of other, potentially useful, interventions in multiple pregnancies.”

Enkeltstudiene som var inkludert i denne systematiske oversikten er publisert før 1991. Det trengs nye, kontrollerte studier som kan gi mer dokumentasjon om effekten eller den diagnostiske verdien av å screene for chorionisitet.

Konklusjon

Der er ingen dokumentert forskjell i perinatal dødelighet, fødselskomplikasjoner, graviditetslengde eller mellom grupper som rutinemessig screenes tidlig i svangerskapet (første og/eller andre trimester) eller ei. Vi har ikke funnet kliniske forskningsresultater hvor verdien av slik undersøkelse utført i første eller andre trimester er sammenliknet og kan derfor ikke konkludere på optimalt tidspunkt når det gjelder screening for flerlingesvangerskap.

TREDJE TRIMESTER

Fosterets vekst og utvikling følges også senere i svangerskapet (> 24 svangerskapsuker) som ledd i dagens rutinemessige svangerskapskontroll. Vi ble i mandatet bedt om å vurdere den diagnostiske verdien av rutinemessig ultralydundersøkelse i uke 32 til 34. Ultralydundersøkelser er ikke del av det rutinemessige tilbudet i denne perioden av svangerskapet. Studier som omhandler ultralyd i siste del av svangerskapet er gjerne utført i siste del av andre trimester (uke 24 til 28) og i tredje trimester.

Den rutinemessige undersøkelsen som brukes i dag er symfyse-fundusmålinger fra ca 20. uke i svangerskapet. Målet er å finne barn som er vekstretarderte ”small for gestational age” (SGA) eller barn som er store, makrosomia (forventet fødselsvekt > 4500 gram, eventuelt > 4000 eller 4200 gram, det er ikke internasjonal enighet om definisjon). For begge typer avvik er det mulig å iverksette tiltak i den hensikt å bedre utfall for barnets helse. I tillegg til måling av barnets vekst/størrelse, kan ultralyd i siste trimester også angi fosterets leie, fostervannsmengde og avdekke problemer med placenta (som lokalisasjon). Dette har betydning når det gjelder planlegging av fødselssted og fødselsmetode.

- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse etter 24. svangerskapsuke for å avdekke forhold av klinisk relevans på barnets vekst og utvikling?
- Hva er den diagnostiske verdien av ultralydundersøkelse i 32. til 34. svangerskapsuke, for å finne forhold som påvirker barnets helse og perinatal dødelighet?

Vi fant fire systematiske oversikter (12;40;46;47) og to nyere enkeltstudier (48;49). Se tabell 3, 10 – 13 i Vedlegg 6 for nærmere opplysninger. Tre av de fire oversiktene er relativt gamle (fra 1998 og 2000), og HTA-rapporten av Bricker og medarbeidere bygger i det vesentlige på cochraneoversikten av samme forfatter. Merk: Cochraneoversikten ble trukket fra Cochrane Library i august 2007 fordi den ikke har vært oppdatert siden 1999.

Klinisk effekt av screening

Rutinemessig ultralyd sent i svangerskapet (>24 uker) ble vurdert i en Cochrane systematisk oversikt (47). Forfatterne fant liten eller ingen forskjell mellom de som var screenet og de som ikke var screenet for praktisk talt alle klinisk viktige utfall. Hovedkonklusjonen ble derfor at rutinemessig ultralyd av alle kvinner etter 24. uke ikke kan forventes å gi vesentlig helsegevinst. Men de fant heller ingen tendens til økt bruk av intervensjoner, for eksempel keisersnitt, som følge av screeningen. Risikoen for at screeningen påfører skade er liten, mener forfatterne. De påpeker også at vurdering av morkakens modenhet ("placental grading") ble gjort i én studie, og at man der fant en reduksjon i andel dødfødte.

En svensk observasjonsstudie fra 2005 (48) omfattet data fra 56 371 graviditeter med, og 153 355 svangerskap uten ultralydundersøkelse i tredje trimester. Det var ingen signifikant forskjell i prevalens av SGA (< -3 SD fra gjennomsnitt), perinatale komplikasjoner eller perinatal eller neonatal mortalitet for kvinner som ble screenet eller ikke screenet med ultralyd i tredje trimester. Forfatterne konkluderer med at dette funnet, sammen med kunnskap fra små randomiserte studier understøtter vurderinger som tilsier at rutinemessig ultralyd i tredje trimester, i en uselektert befolkning, ikke reduserer perinatal mortalitet eller tidlig neonatal morbiditet (Apgar skår eller SGA).

Utviklingsavvik

Brickers og medarbeidere oppsummerte i sin HTA-rapport (side 25) fire studier av ultralydundersøkelse etter 22. svangerskapsuke for å avdekke utviklingsavvik (40). Resultatene fra disse studiene er vanskelige å tolke i denne sammenhengen, blant annet fordi alle kvinnene hadde fått tilbud om screening for utviklingsavvik tidligere i andre trimester, og det er uklart hvor mange avvik som ble oppdaget som følge av undersøkelsen etter uke 22. I to av studiene var dessuten grensen satt ved uke 22 i stedet

for 24. Funnene fra disse fire studiene sett under ett (i alt 35 834 fostre) oppsummeres i tabellen nedenfor.

Tilstand	Sensitivitet
Dødelige utviklingsavvik	20/ 28 (71,4 %)
Alvorlige tilstander, langvarig sykелighet	84/148 (56,8 %)
Avvik som kan tilbys intrauterin terapi	Ikke data
Tilstander som kan behandles/ kortvarig sykелighet	16/111 (14,4 %)

Tabell 2 Sensitivitet for utviklingsavvik ved ultralydundersøkelse etter 22. svangerskapsuke.

Makrosomia

Forfatterne av en systematisk oversikt fra 2005 har oppsummert forskning som er utført med tanke på å avklare diagnostiske presisjon ved bruk henholdsvis ultralyd og tradisjonelle målemetoder (symfyse-fundus mål eller måling av abdominal omkrets) for å identifisere barn som er store ved fødselen (fødselsvekt > 4000 gram)(46). De fant at den diagnostiske presisjonen ved ultralydbaserte og tradisjonelle målemetoder var praktisk talt lik. Positive likelihood ratio med ultralyd var 5,7 (95 % KI 4,3 til 7,6); og for tradisjonelle målemetoder var den 6,9 (95 % KI 5,2 til 9,0). Negative likelihood ratio var hhv. 0,48 (95 % KI 0,38 til 0,60) og 0,37 (95 % KI 0,30 til 0,45).

Fosterleie

En australsk diagnostisk studie vurderte sensitiviteten ved klinisk undersøkelse (palpasjon av abdomen) sammenliknet med referansestandard (funn ved ultralyd) (49). Studiepopulasjonen bestod av 1633 kvinner med ett barn i magen, i svangerskapsuke 35 til 37. Jordmødre, leger under opplæring eller gynekologer utførte den kliniske undersøkelsen. Ultralydundersøkelsen (utført av sonograf som fulgte standard protokoll) identifiserte 130 (8 prosent) barn i avvikende leie (ikke hodeleie) hvorav 103 (6,3 prosent) var seteleie og 27 (1,7prosent) tverrleie. Sensitiviteten ved klinisk undersøkelse for å finne avvikende leie var 70 prosent (95 % KI 62 til 78 %). Forfatterne konkluderer med at klinisk undersøkelse ikke er tilstrekkelig for å finne avvik fra hodeleie.

Diskusjon

Makrosomia og fosterleie er ikke helseutfall, men surrogate utfallsmål. De er likevel av klinisk relevans i forhold til planlegging og/eller håndtering av fødselsforløp.

Et annet utfall som er trukket frem i forbindelse med vurderinger av ultralyd i tredje trimester er at dette kan ha positive psykologiske utfall for mor og far. I cochraneoversikten ble det søkt etter litteratur for å kunne vurdere denne effekten, men evidensgrunnlaget var for spinkelt. Denne cochraneoversikten er trukket fra Cochrane Library fordi den ikke er oppdatert siden 1999. Den svenske HTA-rapporten fra 1998 viser til en tidligere utgave av cochraneoversikten, og konkluderer i tråd med funnene der.

Når ultralydundersøkelser sent i svangerskapet gjøres på klinisk indikasjon, er det en utvilsomt nyttig undersøkelse. Våre konklusjoner er basert på verdien av å tilby *rutinemessige* ultralydundersøkelser til *alle* gravide.

Konklusjon

Vi fant ingen resultater som tyder på at rutinemessig ultralydundersøkelse sent i andre og i tredje trimester kan forventes å gi vesentlig helsegevinst. På ett område (vurdering av leie) er det forskningsfunn som peker i retning av at slike undersøkelser kan bidra til bedre planlegging av fødselen.

DOPPLER

Doppler er en ikke-invasiv metode som bruker lydbølger for å måle sirkulasjonen, for eksempel mellom foster og morkake. Nedsatt blodgjennomstrømming i navlesnorsarterie er assosiert med vekstretardasjon og pre-eklamsi.

- Hva er den diagnostiske verdien av screening med doppler i første, andre eller tredje trimester for å avdekke forhold av klinisk relevans for barnets helse?

Vi fant tre systematiske oversikter (5;50;51). Se Tabell 8,14 og 15 i Vedlegg 6. Vi vurderte to av dem til å være av høy kvalitet: en svensk HTA-rapport (5) og en cochraneoversikt (51) (som riktignok ble trukket fra Cochrane Library nylig pga. manglende oppdatering). Den tredje systematiske oversikten vurderte vi til å være av mangelfull til moderat kvalitet (50). Forfatterne av cochraneoversikten gjennomførte sitt litteratursøk i september 1999. De inkluderte fem studier med til sammen 14 338 kvinner. I tre av studiene ble dopplerundersøkelsen utført i tredje trimester, i én i andre trimester, og i én studie ble undersøkelsen gjort én gang i andre og én gang i tredje trimester, eventuelt hyppigere.

Resultatene tydet på at rutinemessig dopplerundersøkelse ved lavrisikosvangerskap verken førte til flere intervensjoner i svangerskapet, flere obstetriske eller flere neonatale intervensjoner. De fant heller ingen forskjell mellom dem som fikk, og dem som ikke fikk dopplerundersøkelse når det gjaldt perinatal mortalitet (OR 0,89; 95 % KI 0,52 til 1,50). I to av de fem studiene kunne enkelte av resultatene tyde på mulige skadevirkninger av dopplerundersøkelse. Den ene studien fant økt perinatal dødelighet i screeninggruppen (OR 3,31; 95 % KI 1,37 til 7,97) og i den andre fant man større risiko for intrauterin vekstretardasjon i gruppen som ble screenet (OR 1,41; 95 % KI 1,11 til 1,78).

Forfatterne konkluderer med at det tilgjengelige kunnskapsgrunnlaget ikke gir holdepunkt for at screening ved hjelp av dopplerundersøkelse medfører helsegevinst, verken for mor eller barn. De understreker videre at flere problemstillinger er uavklarte, ikke minst når det gjelder risikoen for negative effekter.

I den svenske HTA-rapporten fra 2006 ble dopplerundersøkelse vurdert med tanke på muligheten for å avdekke kromosomanomalier (5). Doppler brukes da for måling av blodstrømhastighet gjennom ductus venosus og/eller trikuspidalklaffen og gjøres i første trimester, gjerne som ledd i utredning hos foster der økt nakkeoppklaring først er påvist ved ultralydundersøkelse.

De fant åtte studier som beskrev den diagnostiske treffsikkerheten ved dopplerundersøkelse til dette formålet, og det var stor variasjon på tvers av studiene, bl. a. når det gjaldt antall deltakere, metodene som ble brukt, og prevalensen av kromosomavvik. Kanskje nettopp derfor var det også betydelig spredning i rapportert sensitivitet: fra 59 til 93 prosent. Noen forskere har, basert på sine resultater, konstruert modeller som sannsynliggjør at dopplerundersøkelse brukt som tilleggsundersøkelse kan øke sensitivitet og spesifisitet for å oppdage Downs syndrom. Men, som forfatterne av HTA-rapporten slår fast, det foreligger ikke prospektive studier som verifiserer gyldigheten av slike modeller i det virkelige liv.

I rapporten rettes også oppmerksomhet mot mulige risikomomenter knyttet til bruk av doppler. Det påpekes at undersøkelsene er teknisk krevende og derfor kan medføre relativt langvarig eksponering for fosteret.

Konklusjonen i HTA-rapporten er at kunnskapsgrunnlaget er for svakt til å bruke dopplerundersøkelse i første trimester som ledd i primærscreening for kromosomavvik.

Papageorghiou og medarbeidere oppsummerte i sin systematiske oversikt 15 studier som hadde vurdert screening med doppler i *andre* trimester i den hensikt å identifisere svangerskap med økt risiko for pre-eklamsi, interautering veksthemming og perinatal død (50). Studiene var heterogene, bl. a. når det gjaldt sammensetningen av deltakerne og metodene som ble brukt. Det var også betydelig sprik i resultatene. Forfatterne konkluderer med at økt motstand i uterinarterier er assosiert med økt risiko for senere utvikling av pre-eklamsi, vekstretardasjon og perinatal død. Videre at kvinner med normal blodgjennomstrømming har lav risiko for å utvikle slike komplikasjoner. Økt motstand i blodgjennomstrømming i uterinarterier i andre trimester kan identifisere ca 40 prosent av kvinnene som utvikler pre-eklamsi og ca 20 prosent av fostrene som vil utvikle vekstretardasjon senere i svangerskapet. I tabellen under er resultatene oppsummert.

Tilstand	Antall studier i meta-analyse	Sensitivitet	Spesifisitet	Likelihood ratio
<i>Pre-eklamsi</i>	12 studier	Ca 80 % (24 til 89 %)	86 til 96 %	Positiv test: 6 Negativ test: 0,5
<i>Perinatal død</i>	4 studier	8 til 83 % Én studie (27 dødsfall): 19%	84 %	Positiv test (16 dødsfall/685 svangerskap): 2,37 (95 % KI 1,54 til 3,44) Negativ test (44 dødsfall/5348 svangerskap): LR 0,82 (95 % KI 0,68 til 0,93).
<i>Vekstretardasjon</i>	13 studier	Ca 60 % (6 til 67 %)	82 til 96 %	Positiv test: 3,7 Negativ test: 0,8

Tabell 3 Dopplerscreening i andre trimester for pre-eklamsi, vekstretardasjon og perinatal død (tall fra Papageorghiou og medarbeidere (50))

Oversikten til Papageorghiou og medarbeidere tar kun for seg den diagnostiske verdien av undersøkelsen. Hva den eventuelle helsemessige gevinsten er av å identifisere svangerskap med forøket risiko er, blir ikke tematisert. For at screeningen skal være meningsfull må den føre til at det kan tilbys effektive tiltak til de gravide som tilhører høyrisikogruppen.

Mulige risikomomenter ved undersøkelsen og eventuell videre utredning er heller ikke omtalt i oversikten.

Vi har vurdert effekten av *rutinemessig* bruk av doppler i alle svangerskap. Det finnes dokumentasjon for at dopplerundersøkelser har verdi som ledd i undersøkelser av høyrisikosvangerskap (preeklamsi og/eller mistanke om vekstavik) (52).

Konklusjon

Det er lite som tyder på at rutinemessige undersøkelser ved hjelp av doppler leder til helsegevinst hos mor eller barn. Dette til tross for at det er holdepunkter for at undersøkelsen kan brukes til å vurdere om risiko for preeklamsi, intrauterin veksthemming eller perinatal dødelighet er økt.

Det kan ikke utelukkes at undersøkelse med dopplerapparat medfører risiko for fosteret tidlig i svangerskapet.

Hvilken rolle dopplerundersøkelse kan spille i utredning av risiko for Downs syndrom er ikke avklart.

MORKAKENS PLASSERING

I den rutinemessige ultralydundersøkelse som tilbys i andre trimester er en av hensiktene å finne morkakens plassering. Hensikten er å vurdere risikoen for at morkaken kommer til å være i veien under fødselen. Dersom morkaken dekker mormunnen (placenta praevia) ved fødsel må mor og barn overvåkes spesielt og vanligvis planlegges forløsning med keisersnitt. Forliggende morkake kan også løsne i forbindelse med riarbeid og føre til blødninger med betydelig fare for barn og mor.

Diagnosen placenta praevia kan vanligvis ikke stilles før etter 28 graviditetsuker.

- For gravide, hva er klinisk relevant verdi av å identifisere morkakens plassering i andre eller tredje trimester ved hjelp av ultralydundersøkelse på fødselsforløp?

Vi har inkludert én systematisk oversikt (HTA-rapport) fra 1998 (12). Se tabell 3 i Vedlegg 6. Cochraneoversikter fra samme periode har sammenfallende konklusjoner, men er nå trukket tilbake fra Cochrane Library fordi de mangler oppdatering.

I den systematiske oversikten er det tatt med fire randomiserte, kontrollerte forsøk hvor ultralydundersøkelse ble evaluert og hvor morkakens plassering inngikk i undersøkelsen, men i bare tre av studiene ble antall faktiske tilfeller av placenta praevia rapportert. I alt var det åtte tilfeller av placenta praevia blant kvinnene som ble screenet og sju blant dem som ikke fikk tilbud om ultralydundersøkelse. Det foreligger ikke detaljert informasjon om hvordan det gikk med disse, men det skal ikke ha vært noen dødsfall blant dem. Resultatene fra én av studiene tydet på at deltakelse i screeningprogram ikke hadde noen innvirkning på hvor mange av dem som ble undersøkt med ultralyd seinere i svangerskapet med tanke på å utelukke placenta praevia. Årsaken til at omtrent like mange uscreenede kvinner gjennomgikk slik undersøkelse, var at de hadde hatt blødninger som ble utredet nærmere.

I tillegg til disse studiene har forfatterne av HTA-rapporten inkludert 15 arbeider hvor den diagnostiske treffsikkerheten ved ultralydundersøkelse er vurdert. De fant at tidlig ultralydundersøkelse økte risiko for overdiagnostikk, og at risikoen for overdiagnostikk var svært stor i første halvdel av svangerskapet. I flertallet av studiene ble mellom seks og 15 prosent av alle svangerskap klassifisert som risikosvangerskap med tanke på placenta praevia. Forekomsten av placenta praevia ved fødsel er anslått til 0,23 prosent.

Diskusjon

Det var betydelig variasjon i hvor stor andel kvinner som ble vurdert å ha økt risiko for placenta praevia ved ultralydundersøkelse (fra 2,6 til 71 prosent), noe som forklares med

at definisjon av høyrisiko vurdert ved ultralyd, målemetoder, måletidspunkt og sammensetningen av studiedeltakerne varierte. I HTA-rapporten fra 1998 konkluderte forfatterne med at det mangler vitenskapelig grunnlag for å bedømme effektene på graviditetsutfallet av å fastsette morkakens plassering ved rutinemessig ultralydundersøkelse i første, andre eller tredje trimester.

Det rutinemessige tilbudet i dag, hvor morkakens plassering vurderes i andre trimester, gir altså en overdiagnostisering av placenta praevia, men dette avklares ved senere kontroll i tredje trimester.

Konklusjon

Det mangler data om vurdering av risiko for placenta praevia ved hjelp av ultralyd tidlig i svangerskapet medfører noen helsegevinst for mor og barn. Den diagnostiske treffsikkerheten ved metoden er betydelig høyere i tredje trimester.

MORS HELSE

Sentralt i screeningprogrammer, som i andre tiltak i helsevesenet, er at de ikke skal skade men være til nytte. For spørsmål som er omhandlet i denne rapporten er respekten for kvinnes autonomi og integritet viktig. Ultralydundersøkelse i andre trimester har høy oppslutning i befolkningen, selv om de gravide, slik det er oppsummert i for eksempel SBU-rapporten fra 1998 (12), syntes de fikk mangelfull informasjon. Flere studier inkludert i denne SBU-rapporten fant at kvinnene oppfattet ultralydundersøkelsen som obligatorisk selv om den er frivillig. Dette kan begrense kvinnes autonomi og reduserer muligheten for å gjøre informerte valg. Det er behov for kunnskap om ultralydundersøkelsens effekt på mors helse.

- Hva er effekten av ultralydundersøkelse i første, andre og tredje trimester på gynekologiske og andre avvik/funn hos mor?
- Hva er effekten av ultralydundersøkelse i første, andre og tredje trimester på mors psykiske helse?

Når det gjaldt effekten av ultralydundersøkelse i første, andre og tredje trimester på gynekologiske og andre avvik/funn hos mor så fant vi ingen studier. Dette utfallet var ikke rapportert i noen av de systematiske oversiktene eller enkeltstudiene som vi inkluderte i vår rapport. Vi kan derfor ikke besvare dette spørsmålet.

Når det gjaldt spørsmålet om effekten av ultralydundersøkelse på mors psykiske helse fant vi tre systematiske oversikter (5;10;53) og fire nyere enkeltstudier (54-57). Se tabeller 1,8, 16 til 19 i Vedlegg 6 for mer informasjon.

Alle de tre systematiske oversiktene hadde sammenfallende resultater. Ritchie og medarbeidere fant at kvinner gjennomgående er positive til ultralydundersøkelse. Men

de mangler også full forståelse for hva undersøkelsen innebærer og hvilke konsekvenser den kan få (10).

Nilsson og medarbeidere fant også at informasjon om ultralydundersøkelse og fosterdiagnostikk var mangelfull (5). Dette gjaldt informasjon både om målet med undersøkelsen og hva resultatene kunne føre til. Spesielt vanskelig syntes kvinner det var å forstå hva nakkeoppklaring og ”myke markører” var. Kvinnene aksepterte screening for nakkeoppklaring uten at de hadde forståelse for hva undersøkelsen kunne vise og hvilke beslutninger som eventuelt måtte tas. Majoriteten av kvinner ønsket screening for Downs syndrom. De fleste ønsket tidlig beskjed og ville ha screening i første trimester.

Det var gjennomgående slik at økt kunnskap ikke øker kvinnenes uro. Det var ikke forskjell i uro for kvinner som screenes i første sammenliknet med andre trimester. Kvinnens tilknytning til barnet synes ikke å bli påvirket av tidlig fosterundersøkelse.

Green og medarbeidere oppsummerte forskning om psykososiale aspekter ved genetisk screening for gravide og nyfødte (53). De fant at tiltak for å støtte kvinner til å ta avgjørelser om screeningstestene ikke ga godt nok kunnskapsnivå for å kunne gjøre informerte valg. Brosjyrer og video hadde noe positiv effekt. Tiltak som førte til økt kunnskapsnivå hos kvinnen fant ikke økning i angstnivået hos de samme kvinnene. Men angstnivået økte klart hos kvinner som mottok positive screeningresultater. Angstnivået falt når re-testing ikke bekreftet det positive funnet, men kvinner som var i ”falskt positiv-gruppen” var mer engstelige enn andre resten av svangerskapet. En minoritet (ca 30 prosent) av kvinner som var screening-positive angret på at de tok testen. Green og medarbeiders oversikt har den begrensning for vår rapport at den har ekskludert studier med screening for utviklingsavvik, screening for terminfastsettelse og rutinemessig ultralydundersøkelse. Den har kun tatt med studier som har vurdert effekten av screening for kromosomfeil.

To randomiserte studier har vurdert effekten av tidlig screening i svangerskapet. En svensk studie sammenliknet effekten av screening i første og/eller andre trimester på blant annet angst og depresjon hos kvinnene (54). Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene når det gjaldt kvinnenes bekymringer om barnets helse, angst eller depressive symptomer i svangerskapet eller to måneder etter fødsel.

Kvinnenes bekymring om at noe var galt med barnet falt fra baseline (39,1 prosent versus 36 prosent) til midt i svangerskapet (29,2 prosent versus 27,8 prosent), og tilslutt to måneder etter fødsel (5,2 prosent versus 6,6 prosent).

Snaith og medarbeidere randomiserte vel 15 000 kvinner til enten ultralydundersøkelse i uke 11 til 14 (inkludert måling av nakkeoppklaring) eller til ultralydundersøkelse i uke 19 (57). Alle kvinner som valgte å avbryte svangerskapet på grunn av utviklingsavvik eller

kromosomavvik ble spurt om å fylle ut spørreskjemaer seks uker og seks måneder etter aborten. Forskerne fant at screening for utviklingsavvik tidlig i svangerskapet ikke endret psykiske utfall for kvinner som avbrøt svangerskapet.

Det var lite informasjon om fars rolle og fars opplevelser av ultralydundersøkelse i svangerskapet i de inkluderte oversiktene og enkeltstudiene. I en kvalitativ studie av Ekelin og medarbeidere siteres noen fedre (56):

”Ultrasound is just a fun bonus – most of it’s a fun bonus really. And it gives a bit of extra security, really”

“This is definitely one of the top ten on the list of fantastic memories in life I think. I really believe that. It is really completely fantastic. It’s a really big thing I think.”

Vi fant i oppdateringssøket sju nye studier som omhandler angstnivå, informasjonsbehov og informasjonsforståelse eller mor-barn tilknytning i forbindelse med rutinemessige ultralydundersøkelser/screening i svangerskapet.

En studie målte kvinners angstnivå i forbindelse med rutinemessig ultralydundersøkelse i andre trimester med fokus på fosterets anatomi (58). Hensikten med studien var å måle og sammenlikne angstnivå hos kvinner som hadde foster med normale funn, hos kvinner hvor man fant isolerte myke markører og hos dem hvor det ble påvist strukturelle utviklingsavvik. Angstnivå blant de gravide var normalt eller ble redusert etter normale ultralydfunn. Funn av isolerte myke markører førte til økt angstnivå og mer bruk av, etter forfatterens mening, unødvendige fostervannsprøver. En annen studie sammenliknet angst- og depresjonsnivå hos kvinner i svangerskapet og i post-partum perioden mellom dem som fikk rutinemessig screeningundersøkelse med NT-måling eller ikke (59). Åttisju prosent av kvinnene som fikk tilbud om NT-måling takket ja til tilbudet. Kvinner som fikk tilbud om screening hadde lavere angstnivå enn de som ikke ble tilbudt screening, og dette gjaldt både de som tok i mot tilbudet og de som ikke gjorde det.

En studie vurderte hvordan kvinner som tilbys måling av nakkeoppklaring bruker informasjonen de får med tanke på videre testing i svangerskapet (60). Dette var en retrospektiv studie som viste at i aktuelle populasjon av amerikanske kvinner valgte en relativ stor gruppe å ta fostervannsprøve til tross for normal nakkeoppklaring. I en engelsk studie ble kvinner i en intervjuundersøkelse spurt om de ønsket screening for Downs syndrom i første eller andre trimester basert på nytteverdier for kvinnene (61). Kvinnene ble forelagt ulike scenarioer. Resultatene fra denne studien var at kvinnene vurderte at screening i første eller andre trimester når det gjaldt informasjon om at fosteret var screenet negativt for Downs syndrom hadde lik verdi.

To studier har sett på effekten på mor-barn tilknytning av å screene foster ved måling av nakkeoppklaring. En tidligere referert randomisert, kontrollert studie fra Nederland vurderte også om det å tilby prenatal screening, og det å motta negativt screeningresultat påvirket kvinnes tilknytning til det ufødte barnet. Kvinner som ble tilbudt NT, blodprøver eller KUB skåret noe høyere på tilknytning til fosteret enn kvinner som ikke ble tilbudt screening. Denne forskjellen var borte senere i svangerskapet. Forfatterne av en fransk studie spurte kvinner hvordan de forstod resultatene av unormale nakkeoppklaringsmålinger eller unormale prøvesvar fra dobbeltest, trippeltest eller kvadrupeltest (62). Flertallet av kvinnene tolket abnorme prøvesvar riktig, men det var store sosio-demografiske forskjeller relatert til kvinnes utdanningsnivå, hvor kvinner med høyere utdanning tolket prøvesvar mer korrekt. En tredje studie testet ut måter å gi informasjon rundt rutinemessig ultralydundersøkelse i uke 16 til 26 på mor-barn tilknytning og angst (63). Studien var liten med 52 deltakere. Forfatterne fant at ekstra informasjonskonsultasjon i forbindelse med ultralydundersøkelser økte mor-barn tilknytning og reduserte angst.

Konklusjon

Kvinner ønsket ultralydundersøkelse. De ønsket helst informasjon tidlig i svangerskapet. Men metodene som ble brukt for å formidle kunnskap til kvinnene om hva undersøkelsene innebar var ofte ikke gode nok. Mange trodde tilbudet om ultralydundersøkelse var obligatorisk, og de var ofte heller ikke klar over hvilke valg de eventuelt kunne stå overfor ved enkelte ultralydfunn. Et sammenfallende funn fra den oppsummerte forskningen var at kvinnene ikke alltid forstod hva screening for nakkeoppklaring betydde. I mange av de inkluderte studiene fant forfatterne at kvinnene ikke fikk tilstrekkelig informasjon til å kunne gjøre velinformerte valg og velinformerte beslutninger.

Rutinemessige screeningprogrammer økte ikke forekomsten av angst, depresjon, uro eller bekymringer blant de gravide. Det var ikke forskjeller mellom dem som ble tilbudt screening i første eller andre trimester. For kvinner som opplevde positive funn (økt risiko for avvik) økte angstnivået. Der dette funnet var "falskt positivt" ville kvinnene som opplevde dette være mer engstelige enn andre gravide resten av svangerskapet, og angstnivået falt ikke helt tilbake selv om videre undersøkelser avkreftet funnet.

Etiske utfordringer ved rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet

Ultralydundersøkelser i svangerskapet (kombinert med ulike former for serumtester) er etisk utfordrende. Man undersøker friske mennesker (kvinner) i forhold til tilstander som kan oppstå hos andre (potensielle barn), hvis status er kontroversiell. Kombinasjonen av to kontroversielle områder, som screeningundersøkelse og fosterdiagnostikk, vil nødvendigvis måtte bli etisk utfordrende. I det følgende benyttes en metode som er utviklet for etisk analyse i teknologivurdering (64-66).¹ Hensikten er å belyse relevante moralske utfordringer ved å drøfte en rekke konkrete spørsmål. Metoden leder derfor ikke fram til entydige svar eller til en konkret anbefaling. Poenget er, gjennom åpenhet og bevissthet om moralske utfordringer ved rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet, å gi et best mulig grunnlag for en god beslutning.

Hva er de moralsk relevante konsekvensene av å ta i bruk det helsefaglige tiltaket?

Hvis man ikke velger å utvide fosterdiagnostikktilbudet, vil de største moralske utfordringene bli:

1. Å legitimere en begrensning av individets muligheter til å foreta valg på et privat område der det foreligger reelle teknologiske muligheter.
2. Å håndtere kostnadene med at det vil bli født flere barn med utviklingsavvik enn nødvendig.
3. Å akseptere belastninger hos kvinner ved at de vil måtte bære fosteret lenger før det tas abort eller ved at de vil bære fram fosteret og få barn som ellers ville vært unngått.

Hvis man velger å utvide fosterdiagnostikktilbudet, vil de største moralske utfordringene bli:

1. Avgjøre hvilke tilstander som det eventuelt skal screenes for. I dette ligger det å bestemme hva som menes med "alvorlig sykdom".
2. Å sikre menneskeverdet til de personer som har slike tilstander.
3. Å avklare hvilke (deler av) undersøkelser som er diagnostiske og hvilke som er screeningundersøkelser.
4. Å avgjøre når testene er gode nok for bruk i masseundersøkelser.
5. Å screene for tilstander der det ikke finnes behandlingsmulighet.
6. Å sikre reelt samtykke til undersøkelse.

¹ Det finnes også andre tilnærminger, se for eksempel at Statens medisinsk etiske råd i Sverige, SMER, har i sitt yttrande "Etiske frågor kring fosterdiagnostik", 2006; "Yttrande om en ny metod för riskbedömning vid fosterdiagnostik. Etiska överväganden kring kombinerat test som bas för beslut om genetisk fosterdiagnostik". Dnr 08/07. 2007-09-24.) og SBU's rapport fra 2006 (5).

Ett sentralt spørsmål i forhold til fosterdiagnostikk er *hvem* som har nytte av undersøkelsen: Er det det fremtidige barnet, kvinnen/paret, helsepersonell eller er det samfunnet? Ved nyfødtscreening er det et sentralt premiss at resultatet skal være nyttig for barnet, enten direkte i forhold til behandling, eller i noen tilfeller også indirekte i forhold til (videre) diagnostikk, omsorg, tilrettelegging eller familieplanlegging. Forberedelse(på en vanskelig fødsel) har størst nytte for kvinnen/paret, enten ved at man får bekreftet at fosteret har liten risiko for utviklingsavvik eller i forhold til familieplanlegging (provosert abort) og for helsepersonell. Barnet har størst nytte av følgene av forberedelsene, det vil si av behandling og av at denne kan starte tidlig. Det finnes også andre (sekundære) gevinster av fosterdiagnostikk, for eksempel reduksjon i antall spontanaborter som følge av invasive tester (67). En tentativ nyttefordeling ved fosterdiagnostikk er vist i Tabell 5.

Nytte \ for hvem	Foreldre	Helsepersonell	Barn	Samfunn
1. Informere og foreberede på fødsel	+++	++	(+)	
2. Fosterbehandling	++	+	+++	++
3. Avslutte svangerskapet	+++			(++)
4. Underbygge valg av 1,2,3	++	++		
5. Redusere antall "risikoundersøkelser"	++	(+)	+	(+)

Tabell 5 Tentativ nyttefordeling ved fosterdiagnostikk

Mulighet for provosert abort som følge av fosterdiagnostikk reiser spørsmålet om hva som er den moralske verdien av å oppdage utviklingsavvik/anomalier hos fostre. Med andre ord, hva er den negative verdien av tilstandene som drøftes i denne rapporten:

- Downs syndrom
- Hjertefeil
- Nevralrørsdefekter
- Feil på nyre, mage-tarm, skjelett

Denne rapporten viser at det er liten ekstra nytte av ultralydundersøkelse i første trimester i forhold til andre trimester når det gjelder terminfastsettelse, flerlingesvangerskap eller å finne alvorlige strukturelle utviklingsavvik uten kromosomavvik. Derimot viser den at ultralydundersøkelse kombinert med blodtester er mer effektiv for å finne foster med Downs syndrom. Dette betyr at den viktigste grunnen for ultralydundersøkelse i første trimester vil være å finne fostre med Downs syndrom og å unngå antall risikoundersøkelser.

Dersom vi setter inn store ressurser på å oppdage og å unngå at det fødes barn med bestemte tilstander, så forteller det noe om den negative verdien til disse tilstandene: Flere typer verdier gjør seg gjeldende i denne avveiningen: a) verdien av å fjerne fostre med denne tilstanden, b) verdien av et individuelt valg med hensyn på å bringe frem fostre med denne tilstanden og verdien av å forutse barn med denne tilstanden. Tabell 6 gir en oversikt over denne type avveining.

Tallene i denne rapporten tyder på at vi i Scenario 1 aksepterer at 5 friske fostre aborteres for å oppdage 65 fostre med kromosomavvik. I Scenario 2 blir 35 friske fostre

abortert for å oppdage 51 fostre med kromosomavvik. Samtidig blir det Scenario 1 likevel født 20 barn med Downs syndrom og Scenario 2 40 barn med Downs syndrom per år (i tillegg til de som ikke velger provosert abort når de får et positivt testresultat). I tillegg til å fortelle oss hvilken (negativ) verdi mennesker med Downs syndrom har, forteller dette oss også at metoden ikke er perfekt og at det fortsatt vil fødes barn med Downs syndrom

	"Scenario 1"	"Scenario 2"
Prosentvis antall av gravide som får en positiv test (1-spesifisitet)	2 %	7 %
Sensitivitet	93 %	73 %
Antall barn til invasiv fosterdiagnostikk ("risikoundersøkelser")	1000	3500
Abortrisiko som følger av "risikoundersøkelser"	0,5 %	1 %
Antall aborter av barn uten kromosomfeil	5	35
Antall oppdagede barn med kromosomfeil	65	51
Antall barn med kromosomfeil ikke oppdaget ved fosterdiagnostikk	5	19
Antall barn med kromosomfeil i gruppen som ikke møter til fosterdiagnostikk	15	15
Totalt antall barn med kromosomfeil som fødes per år	20	40

Tabell 6 Oversikt over antall barn per år med og uten kromosomfeil og antall aborter av foster med og uten kromosomfeil ved innføring av KUB. Scenario 1 viser tallene om testen fanger opp 93 prosent av alle tilfeller av kromosomavvik med 2 prosent som får et positivt testresultat. Scenario 2 viser de tilsvarende tallene ved 73 % sensitivitet med 7 % testpositive. Tallene i Norge vil trolig ligge mellom scenario 1 og 2 ved innføring av KUB².

² Fra en uselektet populasjon angir "SBU" test -positiv raten til å være 2-7 %, dvs at 2-7 % av kvinnene får beskjed om mulig høy risiko og tilbud/anbefaling om fosterdiagnostikk. I Norge er det 60 000 fødsler og 85 forventete fostre med kromosomavvik per år: Nesten alle kvinner kommer for ultralyd i andre trimester, men for ultralyd i første trimester kan det tenkes at det kommer noen færre (fordi de ikke har oppdaget at de er gravide). Regneeksemplet antar derfor at 50 000 kvinner møter til fosterdiagnostikk hvert år..Dette er et regneeksempel som inneholder en rekke usikre forutsetninger, for eksempel om det er så mange som 10000 kvinner som ikke møter til ultralydundersøkelse i første trimester hvert år. Om man i praksis oppnår tallene i Scenario 1 eller i Scenario 2 avhenger av mange faktorer, blant annet informasjon til kvinner, samt kompetansen og holdningene til dem som utfører undersøkelsene. Bruddstykker av et alternativt regnestykke er presentert i Salvesen K. Dagens og fremtidens metoder for fosterdiagnostikk. I: Sissel Rogne. Fosterdiagnostikk og verdier. Oslo: Bioteknologinemnda, 2003: 9.

Det kan virke stigmatiserende på personer som har disse tilstandene. Når søkelyset i så stor utstrekning har blitt satt på Downs syndrom, kan det oppfattes som en belastning for personer med Downs syndrom (68). Hva er det ved Downs syndrom som gjør at denne tilstanden fortjener spesiell oppmerksomhet (frykt, evt. fjerning av foster)? Er det tilstandens alvorlighet som har gjort at vi har utviklet en teknologi for å oppdage tilstanden (tidlig), eller er det at vi har en teknologi som (tilfeldigvis) kan oppdage tilstanden tidlig som gjør at vi setter søkelyset spesielt på Downs syndrom? Dersom det siste er tilfelle virker teknologien stigmatiserende³.

Hva er så verdien av å oppdage utviklingsavvik/anomalier tidlig? Testenes egenskaper (sensitivitet og spesifisitet) avhenger i noen grad av når testene gjøres, det vil si at noen tester må tas på ett gitt tidspunkt for å gi nøyaktige svar. I de tilfeller der utfallet er provosert abort vil tidlig testing kunne redusere belastningen både fysisk og mentalt, for eksempel i forhold til tilknytning. Det gjelder også den moralske belastningen dersom man oppfatter abort som moralsk utfordrende.

Høyere alder for mor og mer kunnskap om mulige utviklingsavvik ved høy alder kan gi opphav til uro. Fosterdiagnostikk kan bidra til å dempe denne uroen. På den annen side vet vi at mange ønsker ultralydundersøkelser av fostre, men at informasjonen om hva dette innebærer er begrenset. Det gjør at mange kvinner og par kan utsettes for vanskelige valg som de ikke er forberedt på. I tillegg vet vi at kvinner som får "falskt positive" testresultat er mer engstelige enn andre gravide resten av svangerskapet selv om de får avkreftet det falske resultatet.

Konsekvensene ved innføringen av fosterdiagnostiske metoder varierer i stor utstrekning av metodenes bruk. Dokumentasjonen viser at metodenes diagnostiske verdi varierer sterkt med kompetansen til de som tar testene. Det betyr at de ønskede positive konsekvensene bare oppnås ved tilstrekkelig høy kompetanse hos helsepersonell, og at man kan risikere å miste fordelene og få ulempene, dersom man ikke tar høyde for kompetansekrav. Dette er særlig relevant for avanserte metoder som skal brukes i stor utstrekning og lokalt.

Hvorvidt KUB reduserer det faktiske antallet risikoundersøkelser er et praktisk spørsmål. Ved innføringen av metoden vil et betydelig antall kvinner få beskjed om at de har økt risiko for å få et barn med Downs syndrom. Dersom storparten av disse tilbys en invasiv metode for å få visshet, kan det være at antall "risikoundersøkelser" øker⁴. Praktiske aspekter rundt metoden, særlig informasjon og kunnskap, vil være avgjørende om de forventede positive resultatene oppnås og om de uønskede effektene unngås.

Utfordrer ultralydundersøkelse i svangerskapet personers autonomi?

Dersom resultatet av rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet er provosert abort vil det resultere i at et barn med potensiell autonomi ikke blir født. Sett fra

³ Det er interessant å merke seg at diagnostisk ultralyd selv kan ha bidratt til våre allemenne forestillinger til fostre og vår binding til dem.

⁴ Blinkeberg EO. Å velge eller ikke velge. Aftenposten 19. januar 2008:4.

kvinnens og parets side vil ultralydundersøkelse i svangerskapet bidra til å øke formeringsfrihet (procreative autonomy/liberty/choice): Det gir økt frihet i å velge bort å få barn med visse tilstander, og derved økt mulighet til å få et friskt barn.

Særlig vil selvbestemmelsen øke dersom screeningen gjennomføres før grensen for selvbestemt abort. Samtidig vil testing før denne grensen kunne føre til et beslutningspress på kvinnen/paret: Man må ta en vanskelig beslutning før et gitt tidspunkt. Økt søkelys på selvbestemmelse vil også kunne føre til ønske om testing for andre egenskaper enn "alvorlig sykdom". Det å holde tilbake informasjon som man får gjennom fosterdiagnostiske metoder for å unngå at kvinner eller par velger abort på "feil grunnlag" er ikke bare illusorisk (i praksis), men også prinsipielt problematisk (ut fra retten til helseinformasjon).

Et viktig og vanskelig spørsmål er hvor man skal sette grensen for formeringsfrihet (69). Mens det eksempelvis har vært konsensus i Norge om at kjønnsseleksjon ikke er akseptabelt (uten ved alvorlig kjønnsbunden sykdom), er det godt kjent at kjønns tester (før grensen for selvbestemt abort) kan bestilles over internett og at dette gjøres internasjonalt (70), og det er få holdepunkter for at ikke også nordmenn benytter seg av tilbudet. Dersom det ikke skulle være noen grense for formeringsfrihet, ville man se at enkelte vil velge bort en rekke tilstander slik som kortvoksthet, leppe/ganespalte, disposisjon for sykdom med mer (dersom det utvikles brukbare tester som kan påvise slike tilstander). Utfordringen er å gi holdbare grunner for å begrense formeringsfriheten når det legges større vekt på individuell valgfrihet og de teknologiske mulighetene finnes. Resultatet av individuell frihet kan lede til tilstander som det samme samfunnet som borger for den individuelle frihet ikke ønsker (det som kalles "det statsliberale dilemma" (71). Ett sentralt spørsmål i denne forbindelse er i hvor stor grad helsevesenet skal legge til rette for enkeltmenneskers formeringsfrihet.

Videre er det også en utfordring at man har en praksis med ultralydundersøkelse i andre trimester, som ikke har noen nytte i forhold til harde endepunkter som overlevelse og sykелighet. Betydelig faglig påtrykk for bruk av ny metodikk er neppe den eneste grunnen til dette. Kvinners og pars ønsker og preferanser har nok også spilt en betydelig rolle.

Innføring av metoder på ett område kan komme i konflikt med hva man gjør på andre områder. Eksempelvis er Downs syndrom en grunn til provosert abort, samtidig som vi verdsetter personer med denne tilstanden og bruker betydelige ressurser på mennesker med Downs syndrom.⁵ Enkelte vil oppfatte dette som uavhengige problemstillinger, mens andre oppfatter det som et paradoks. Helsepersonell kan oppleve det som frustrerende at man på en operasjonsstue fjerner et foster med en tilstand som man på nabostuen gjør alt for å redde eller behandle. Poenget er at innføring av fosterdiagnostiske metoder som medfører abort påkaller aktsomhet også ut over det som angår masseundersøkelsen. Argumentet slår to veier: Det kan oppfattes som problematisk at man innfører metoder som medfører abort av tilstander som man i andre sammenhenger verdsetter og behandler; og innføring av metoder som medfører at

⁵ Ett annet eksempel er Klinefelters syndrom som er grunn til provosert abort samtidig som det gis IVF til par der mannen har KS med fare for videreføring av tilstanden til det fremtidige barnet (i våre naboland).

abortraten for en tilstand øker, kan ikke brukes som argument for å redusere behandlingstilbudet til mennesker som har tilstanden.

På mange områder oppfattes økt valgfrihet som et gode, men det er ingen selvfølge (72): Valget kan også representere en belastning, både på individ- og samfunnsnivå. Dessuten kan selvbestemmelsen fungere som en ansvarsoverføring: "Du valgte det selv – det er ditt ansvar." Dette gjelder så vel beslutningen som følger av et positivt testsvar, men det gjelder også beslutningen om selve testen. Dersom man velger å ikke la seg teste og føder et barn med utviklingsavvik, kan man bli møtt med holdninger som "du får skylde deg selv, som ikke tok testen".

Informasjon, formidling av usikkerhet og samtykke

Resultat fra ultralydundersøkelser av fosteret (kombinert med ulike blodtester) foreligger som et risikotall for utviklingsavvik. Det å forholde seg til slike *risikotall* har vist seg å være utfordrende. I tillegg innebærer undersøkelsen *prinsipiell usikkerhet*, det vil si at det finnes kjente utviklingsavvik, men at sannsynligheten for disse er ukjent (73). Testene gir visse hint om utviklingsavvik, men man vet ikke hvor sikkert det er at de vil forekomme. Videre forekommer det utviklingsavvik selv om testen har gitt negativt utslag (falsk negative). Testenes kvaliteter avhenger også av hvor man setter cut-off-verdiene. Dette gir et komplisert kunnskapsbilde, som det er utfordrende å formidle til kvinnene (og parene). Dette aktualiserer uttalelsen i Ot.prp. nr. 64 (2002– 2003): "God informasjon og veiledning kan bli vanskeligere å sikre i fremtiden."

Flere studier viser at informasjonen til kvinnene er mangelfull og mange har oppfattet ultralydundersøkelser som obligatoriske (12;74). Det betyr at de ikke har fått god nok informasjon for å gi et reelt informert samtykke (5;40;75), og derved tilfredsstillende forutsetningene for helsehjelp i pasientrettighetsloven (§4-1). Det synes å være spesielt vanskelig å forstå at informasjonen fra undersøkelsen ikke er en definitiv diagnose, men en del av en risikoutredning. Samtidig anser mange kvinner seg som ansvarlige i forhold til beslutningen om å gjennomgå fosterdiagnostikk. Foreldrene ønsker oftest å bekrefte at de har et friskt barn, mens helsepersonell setter søkelyset på avvik. Denne forskjellen i målsetting med fosterdiagnostikk synes å gjøre informasjonsarbeidet særdeles utfordrende og viktig (5).

Selv om det finnes mange modeller for hvordan man kan informere om fosterdiagnostikk, finnes det lite kunnskap om hvilke metoder som er mest hensiktsmessige. SBU's utredning fra 2006 peker på faren for at helsepersonells oppfatninger kan prege informasjonen som gis, og etterlyser mer empirisk kunnskap om dette (5). Undersøkelser viser også at kvinner mener det styrker deres informerte valg at de kan gjøre fosterdiagnostikk for Downs syndrom. Mange synes å foretrekke å gjøre dette tidlig i svangerskapet (5).

Dette betyr at informasjonen i forbindelse med fosterdiagnostikk er vanskelig å forstå for mange, og det er behov for særlige tiltak for at kvinnene skal kunne gi et reelt samtykke. Ut fra erfaringene i andre land ligger det en fare for at ultralyd oppfattes som obligatorisk og at den "riktige reaksjonen" på et positivt funn er abort. Det vil i tilfelle sterkt undergrave folks selvbestemmelse. Et annet aspekt som gir informasjonsmessige (og samtykkemessige) utfordringer er at det i dag gis genetisk veiledning i forbindelse

med KUB, der kvinnen støttes i sin beslutningsprosess. Ved innføring av KUB som et tilbud til alle vil det være meget ressurskrevende å gi veiledning til alle, noe som kan føre til at flere kvinner vil føle seg usikre, tar prøven for sikkerhets skyld, og får vanskelige valg de ikke var forberedt på.

Kan ultralydundersøkelsen være til skade?

Et grunnleggende profesjonsetisk prinsipp er at helsepersonell skal unngå handlinger som kan skade mennesker. Det er ikke påvist negative effekter på foster ved ultralydundersøkelser i annet trimester. Dokumentasjongrunnlaget om eventuelle negative effekter av dopplerundersøkelser i første trimester er utilstrekkelig (5), kapittel 3.3). Når ultralydundersøkelse med positivt testresultat i mange tilfeller leder til svangerskapsavbrudd aktualiserer dette ikke-skadeprinsippet, men det gjenreiser også det grunnleggende spørsmål om fosterets moralske status: Ikke-skadeprinsippet er kun relevant dersom fosteret har moralsk status.

Ikke-skadeprinsippet gjør seg også gjeldende i forhold til valg av metode. Forenklet kromosomanalyse gir mulighet for raske svar og mindre belastning. Dette må balanseres mot at enkelte avvik da kan overses i forhold til en grundigere metode som har lengre analyseperiode, men derved også større belastning på kvinnen og hennes partner.

Uro for abort som følge av undersøkelsen er også påvist. Det er større uro for abort ved invasiv fosterdiagnostikk, og det synes ikke å være forskjell i uro mellom ultralyd i uke 12-14 og i uke 15-20. Det gir ikke utslag i forskjellig tilknytning til barnet, selv om det kan se ut som om enkelte kvinner fornekter graviditeten mens de venter på svaret av undersøkelsen (5).

Uthules menneskeverdet?

Ett sentralt spørsmål i debatten om fosterdiagnostikk er hvorvidt det (kombinert med selektiv abort) uthuler menneskeverdet. Personer med Downs syndrom har et menneskeverd på lik linje med alle andre, og når vi fjerner fostre med Downs, så utfordres menneskeverdet. Argumentet forutsetter at fosteret har moralsk status fra unnfangelsen eller en gradvis økning av moralsk status (76).

Hovedpoenget er at denne type aktivitet kan lede til at mennesker tillegges ulik verdi avhengig av deres egenskaper, noe som rokker ved tanken om et absolutt menneskeverd. Det underbygges gjerne av at personer med Downs syndrom eller deres pårørende opplever at de (eller deres barn/søsken) er så mindreverdige at det burde ha vært avlivet innen de kom til verden (77).

Utfordrer tiltaket relevante lover?

I Norge har vi hatt strenge krav til fosterdiagnostikk, regulert av bioteknologiloven og blant annet Helsedirektoratets rundskriv IK-1077, som sier at fosterdiagnostikk bare skal tilbys kvinner med høy risiko for utviklingsavvik (risikoscreening). Indikasjoner for fosterdiagnostikk er redegjort for i Ot.prp. nr. 64 (2002– 2003), der det blant annet heter: ”Departementet ser i denne sammenhengen faren ved en utvikling som kan medføre en nedvurdering av funksjonshemmedes menneskeverd. Det er derfor svært viktig å sørge

for rammer om virksomheten slik at det ikke får utvikle seg en praksis som innebærer at synet på menneskelig likeverd i samfunnet endres.” (Ot.prp. nr. 64 (2002– 2003): 68).⁶

Ny metodikk utfordrer også bioteknologiloven ved å representere en konkurrerende metode til det eksisterende alderskriteriet for fosterdiagnostikk (38 år).⁷ Ny ultralyddiagnostikk i kombinasjon med andre tester utfordrer også skillet i Bioteknologiloven mellom ”undersøkelse av føtale celler, foster eller en gravid kvinne med det formål å få informasjon om fosterets genetiske egenskaper eller for å påvise eller utelukke sykdom eller utviklingsavvik hos fosteret” (fosterdiagnostikk) og ”ultralydundersøkelser i den alminnelige svangerskapsomsorgen” (§4-1).

Dersom undersøkelser som i dag regnes som fosterdiagnostikk skal inngå i rutinemessige ultralydundersøkelser krever dette endring av lovverket og retningslinjer.

Er det noen moralsk relevante spørsmål knyttet til valg av endepunkter i den metodiske vurderingen?

Testene evalueres i forhold til hvor gode de er til å oppnå visse endepunkter, og valg av endepunkter er uttrykk for verdivalg. Valg av følgende endepunkter sier noe om hva vi legger vekt på og hvilke verdier vi har:

- helse hos fosteret (morbiditet og mortalitet),
- termin(fastsettelse), og antall induksjoner som følge av feil terminfastsettelse
- foreldrenes synspunkter,
- mors helse,
- livskvalitet,
- kostnader,
- skade/bivirkninger,
- forberedte intervensjoner i forbindelse med fødsler (ikke inkludert i denne rapporten).
- (Redusert) antall spontanaborter som følge av redusert antall fostervannsprøver og morkakeprøver.
- Sensitivitet – sett i forhold til termineringsfrekvens eller alvorlighetsgrad.
- Antall provoserte aborter (før eller etter grensen for selvbestemt abort, med bestemte utviklingsavvik, av gitt alvorlighetsgrad)
- Antall falskt positive funn ut fra a) den mentale belastningen det er å ha fått en positiv test og de vurderinger som følger av dette, b) antall invasive tester og de risikoer dette medfører og c) belastningen med beslutning om provosert abort, gjennomføringen av dette og d) belastningene med konsekvensene av c).
- Antall falsk negative undersøkelser
- Antall induserte fødsler

Sammenhengen mellom ulike endepunkter er ikke alltid klar. Sikrere terminfastsettelse behøver for eksempel ikke å ha noen betydning for endepunkter som barns eller mors helse.

⁶ Det kan argumenteres for at fosterdiagnostikk også aktualiserer diskusjonen om abortlovens ”eugeniske indikasjon” (§2,c). Fosterdiagnostikken går ut over kvinnens grunnleggende rett til å velge om hun vil ha barn, og til hva slags barn hun vil ha.

⁷ For en etisk analyse av sammenlikningen mellom KUB og alderskriteriet (35 år), se (Statens medisinsk-etiske råd, SMER, Etiska överbäganden kring kombinerat test som bas för beslut om genetisk fosterdiagnostik, 2007)

Hvor vi setter grensene for om en testmetode er god nok er en vurderingssak. Det samme gjelder hva vi mener med "nøyaktighet". Sensitivitet og spesifisitet er ikke naturgitte størrelser, men er et resultat av et (verdimessig) valg av grenseverdi (cut-off-verdi). Dersom vi ønsker at testen skal være svært god til å fange opp tilfeller av utviklingsavvik som mulig må vi akseptere et større antall falskt positive. Poenget er at dette ikke er noe som er gitt av naturen, men av våre verdivalg.

Få studier differensierer utviklingsavvik med hensyn på alvorlighetsgrad. De viser til i hvilken grad de klarer å påvise en tilstand, men ikke om de klarer å påvise tilstandens alvorlighetsgrad. Denne manglende differensiering kan være uttrykk for fordommer som kan resultere i stigmatisering. Eksempelvis vil manglende forsøk på å skille alvorlige fra mindre alvorlige tilfeller av Downs syndrom kunne være et uttrykk for fordommer overfor Downs syndrom, som kan resultere i (eller forsterke) en stigmatisering av personer med ulike former for Downs syndrom.

Medfører det å innføre og bruke tiltaket moralske forpliktelser?

Forpliktelser gjennom økt ansvar for kvinner og par som følge av økt selvbestemmelse har vært nevnt. Det samme har ansvaret for god informasjon til kvinnene og parene for at det skal foreligge et reelt samtykke. Samfunnet har også økte forpliktelser med hensyn på ikke å stigmatisere personer med Downs syndrom og å legge forholdene til rette for at de får leve et verdig liv. Dersom kvinner får tilbud om KUB vil det være naturlig å tilby invasive tester ved positivt testresultat. Dette kan medføre betydelig økning i invasive tester.

Hva er karakteristisk for teknologien som vurderes?

Diagnostisk ultralydteknologi er en billeddannende teknologi som gir bilder av anatomiske strukturer. *Hensikten* med dette er å få kunnskap om fosterets tilstand. *Intensjonen* med dette er å avdekke sykdomstilstander som lar seg behandle og å forberede en sikker og trygg fødsel, og derigjennom å redusere dødelighet og sykkelighet hos barna som blir født. En annen intensjon er å avslutte svangerskapet (78). Ut over dette kan diagnostisk ultralyd bidra til å redusere antall uønskede spontanaborter som følge av invasive tester. Utbredelsen av metoden kan også gi trygghet og inntrykk av en god fosteromsorg. Det kan dessuten bidra til faglig status og prestisje. Hva er forskjell på hensikt og intensjon?

Ultralydundersøkelser under svangerskapet kan oppfattes som anatomiske undersøkelser (antall fostre, morkakens plassering), diagnostiske undersøkelser (ved mistanke om sykdom) og som screening (for å kartlegge risiko for utviklingsavvik). På tross av betydelig uenighet og uklare grenser, synes deler av de aktivitetene som denne rapporten omhandler å falle inn under systematisk anvendelse av diagnostiske tester for å kartlegge individer med en gitt risiko som kan ha nytte av videre undersøkelse, eller direkte inngrep i en befolkning som ikke selv har søkt helsehjelp på grunn av symptomer for den gitte tilstanden, det vil si screening. Da screening henvender seg til antatt friske mennesker, følger den en annen form for logikk enn alminnelig undersøkelse og behandling. De moralske utfordringene som følger av dette har ført til at man har utviklet internasjonale retningslinjer for screening (2;79;80):

1. Den tilstanden/sykdommen som det screenes for bør være et alvorlig helse-problem.

2. Det bør foreligge en godkjent behandling for pasienter med sykdommen
3. Det som kreves for å stille diagnosen og å behandle bør være tilgjengelig
4. Det bør være et gjenkjennelig latent eller tidlig stadium av sykdommen
5. En hensiktsmessig test eller undersøkelsesmetode bør være tilgjengelig
6. Testen bør være akseptabel for befolkningen
7. Den naturlige progresjonen for sykdommen, inklusive utvikling fra latent til aktiv sykdom, bør være tilstrekkelig forstått
8. Det bør være en felles forståelse av hvem som skal behandles som pasienter
9. Kostnadene ved å identifisere sykdomstilfeller (inklusive diagnostisering og behandling) bør være økonomisk ansvarlig sett i forhold til alternativ bruk av de samme ressursene til helseformål
10. Screening bør være en kontinuerlig prosess og ikke et "en gang for alle" prosjekt

Tilsvarende er fosterdiagnostikk utfordrende fordi det er en undersøkelse som gjøres på en person (kvinnen), som får konsekvenser for en annen person (det fremtidige barnet ved fosterbehandling) eller som avgjør hvorvidt en person overhodet vil eksistere (abort). Når screening og fosterdiagnostikk kombineres vil det resultere i betydelige moralske utfordringer. Dette gjelder særlig i forhold til:

1. Tilstandenes alvorlighetsgrad: Det er uenighet om hva som menes med "alvorlig sykdom" og hvorvidt de tilstander som man ønsker å screene for tilhører disse.
2. Menneskeverd: Sikre menneskeverdet til personer som har disse tilstandene.
3. Testens nøyaktighet: Det er uenighet om hvorvidt testene er gode nok for generell screening (ikke risikoscreening).
4. Behandlingsmuligheter: Det vil i mange tilfeller av positive tester ikke finnes behandling for tilstanden som oppdages.
5. Screeningprogrammet: Det er utfordrende å sikre reelle samtykker, og det er uenighet om hvorvidt denne type program er "klinisk, sosial, og etisk akseptabelt for helsearbeidere og for offentligheten" (2)

Det er dessuten karakteristisk for de teknologier som er utviklet for fosterdiagnostikk og deres anvendelse at de i stor grad setter søkelyset på én tilstand, Downs syndrom. Dette er uheldig (81).

Forandrer utstrakt bruk av tiltaket vår oppfatning av bestemte personer eller grupper?

Bioteknologinemnda uttrykte i uttalelsene til Bioteknologiloven bekymring for holdningene til de gruppene som det ble gjort fosterdiagnostikk for: "Dersom praksis utvikler seg slik at en stadig større andel av fostre med bestemte typer avvik – for eksempel Downs syndrom – selekteres bort, kan dette medføre at samfunnet blir mindre tolerant overfor slike avvik. De holdninger samfunnet signaliserer gjennom lovgivning på dette feltet er derfor svært viktige." (82) I dag tar de aller fleste som får beskjed om at de har et barn med Downs syndrom abort (84,7 % i 2005). Bak dette ligger det livskvalitetsvurderinger av funksjonshemmede menneskers liv som kan virke krenkende.

Eugenikk er ett av de etisk brennbare tema som drøftes i forhold fosterdiagnostikk: Forbedring av menneskeartens egenskaper ved å fjerne personer med bestemte egenskaper eller forhindre at de blir født. Bioteknologiloven har som formål å skape et samfunn som har plass til alle. Dersom vi fjerner de fleste fostre som ville blitt til personer med bestemte egenskaper, så fjerner vi også egenskapene, og det kan hevdes at vi får et samfunn der det ikke er plass til alle. Fosterdiagnostikk kombinert med

muligheten for abort aktualiserer derfor debatten(e) om "sorteringssamfunnet" (68). Mot dette kan det hevdes at personer med Downs syndrom får minst like god oppfølging nå som tidligere.

Dessuten er de testene som diskuteres her, av så lav kvalitet at det ikke er fare for "utrenskning" for eksempel av mennesker med Downs syndrom. Antall falsk negative vil være såpass stort at det vil fødes barn med Downs syndrom i fremtiden. Hvorvidt kvinnene er klar over testenes begrensede nytte, og hvorvidt man vil oppleve at helsevesenet stilles til ansvar for barn som fødes med ulike utviklingsavvik som følger av bruk av tester med begrenset nytte, vil fremtiden vise.

Dagens praksis med ultralydundersøkelse rundt 18. uke representerer en form for seleksjon. Hensikten er å finne sykdom som kan behandles, men ofte finner man også tilstander som ikke lar seg behandle, og der svangerskapsavbrudd er den ønskede løsning for enkelte. I dette tilfelle vil det allerede være en seleksjon, og det er uklart om tidlig ultralyd vil endre denne seleksjonen vesentlig. Å hevde at tidlig ultralyd vil gjøre det enklere for folk å velge svangerskapsavbrudd mangler empirisk evidens.

Hva er grunnen til at dette tiltaket vurderes?

Også i valget av teknologi som vurderes ligger det en seleksjon. At en bestemt teknologi vurderes, kan være et utslag av pragmatikk: Man kan ikke vurdere alle former for fosterdiagnostikk samtidig, og konkrete forhold innen teknologiutviklingen gjør det aktuelt å vurdere ultralydteknologi nå. Samtidig er det å velge ut en spesifikk teknologi uttrykk for et verdivalg. Dersom agendaen for vår politikk med hensyn på fosterscreening er styrt av utvikling innen bestemte teknologier, kan vi reise spørsmål om våre verdier er teknologistyrte. Det samme gjelder dersom de tilstander som det screenes for er gitt av hva som er teknologisk mulig.

Tilsvarende er det utfordrende dersom visse typer helsetiltak er resultat av ivrige fagmiljøers styrke.

Er utøverne i studiene representative for de som vil utøve tiltaket i klinisk praksis?

Flere studier viser at nytten av ultralydundersøkelser avhenger sterkt av helsepersonells kyndighet. Resultatene fra studier har derfor begrenset overføringsverdi, dersom man ikke har personell på samme eller bedre nivå. Å bestemme seg for en screeningmetode uten samtidig å sikre kvaliteten på utstyr og personell, kan derfor få helt andre resultater enn de intenderte.

Finnes det forskningsetiske utfordringer knyttet til helseteknologivurderingen?

Ettersom ultralyd har blitt en vanlig måte for screening i svangerskapet, vil en rekke interessante og viktige forskningsspørsmål bli vanskelig å besvare. Det er fordi det vil oppfattes som uetisk å anvende en studiedesign der en av gruppene for eksempel ikke får tilbud om ultralydundersøkelse i det hele tatt.

Hvordan forholder det vurderte tiltaket seg til generelle kritikker av moderne medisin (for eksempel medikalisering)?

Screeningtiltak av friske mennesker representerer en fare for å øke medikaliseringen.

Oppsummering

Ny teknologi for rutinemessig ultralyd i svangerskapet utfordrer skillet mellom fosterdiagnostikk og svangerskapsomsorg som er gitt i norsk lovgiving. I tillegg reiser det en rekke moralske spørsmål. De viktigste av disse er:

- Hvordan gi god og balansert informasjon til kvinnene slik at de kan foreta reelle valg?
- Hvordan sikre reelt samtykke?
- Hvordan begrunne at enkelte tilstander har så stor negativ verdi at vi velger å bruke ressurser på å oppdage dem?
- Hvordan unngå at enkelte grupper, slik som personer med Downs syndrom, stigmatiseres?
- Hvordan unngå at resultatet av befolkningens individuelle valg strider mot grunnleggende verdier i samfunnet?
- Hvordan unngå at en nyttig teknologisk mulighet blir et teknologisk imperativ?
- Hvordan balansere individuelle valg og faglig ansvar?

Det berører også grunnleggende etiske problemstillinger:

- Når får fosteret moralsk status? Hvilke rettigheter har et foster?
- Hva er "alvorlig sykdom"?

Diskusjon

Hovedspørsmålet for denne rapporten var den kliniske og diagnostiske nytten av rutinemessig ultralydundersøkelse i første, andre og tredje trimester. Et annet viktig spørsmål var nytten av ulike kombinasjoner av blodprøver og ultralydundersøkelse i uke 11-14. Kunnskapen kan gi et grunnlag for å besvare spørsmålet om flere ultralydundersøkelser bør være en standardisert del av svangerskapsomsorgen, og om en kombinasjon av blodprøve og ultralyd i uke 11-14 for å finne kromosomfeil skal tilbys alle gravide.

Svaret på spørsmålene avhenger av hvilke utfallsmål man er opptatt av. For terminfastsettelse spiller det liten rolle om ultralydundersøkelse gjøres i første eller andre trimester. Tilleggseffekten av å undersøke både i første og andre er nær null. For å finne små og store utviklingsavvik som for eksempel hjertefeil og nevrالرørsavvik uten kromosomfeil, er det mest hensiktsmessig å gjøre ultralyd i andre trimester. Ved spørsmål om å finne foster med økt risiko for kromosomfeil (som Downs syndrom) er KUB (ultralyd i uke 11+0 til og med uke 13+6 med måling av nakkeoppklaring supplert med blodprøver) den undersøkelsen som gir best grunnlag for videre valg og oppfølging. Ultralyd i første trimester finner flerlingesvangerskap, og kan gi bedre kunnskap om separat eller felles morkake enn undersøkelse i andre trimester. Det mangler gode studier som viser at kunnskap om dette gir et bedre helseutfall i tvillingsvangerskap. Rutinemessig tilbud om undersøkelse av alle gravide i tredje trimester for å finne store eller vekstretarderte fostre, har lav sensitivitet og spesifisitet. Vi fant heller ikke dokumentasjon for at dopplerundersøkelser av alle gravide er hensiktsmessig på grunn av lav sensitivitet, og mulig skade i første trimester. Dopplerundersøkelser er nyttige som del av målrettede undersøkelser i høyrisikosvangerskap.

Verken ultralydundersøkelse i første, andre eller tredje trimester er vist å ha innvirkning på barns overlevelse eller sykdom når vi vurderer effekt på perinatal dødelighet og sykkelighet på store vestlige populasjoner med lav perinatal dødelighet. I den generelle uselekterte norske populasjon er dødelighet og sykkelighet hos nyfødte så lav at det vil kreve svært store studier for å vise effekt. Det utelukker ikke nytte av å gjøre målrettede undersøkelser av utvalgte kvinner på en gitt indikasjon.

Kvinnene selv vil gjerne ha ultralydundersøkelser så tidlig som mulig, men den oppsummerte forskningen viser at kvinnene ofte mangler nok informasjon om

konsekvenser av å måle for eksempel nakkeoppklaring (5). Rutinemessig ultralydundersøkelse hvor det blir funnet økt risiko for avvik og hvor nærmere undersøkelser avkrefter funnet, fører til at mange av disse kvinnene har økt angstnivå i hele svangerskapet. Det varierer hvor mange gravide som har falskt positive funn (fra under fem prosent til opp mot tretti prosent) avhengig av hvilken tilstand det screenes for. For de aller fleste vil falskt positive-funn være under én prosent ved utredningens slutt.

En viktig diskusjon er om rutinemessig ultralyd skal defineres som en screening eller en målrettet helseundersøkelse. Dette har betydning både for vurderinger av diagnostikk, effekt på helseutfall og etikk. Fagmiljøet i Norge definerer ikke ultralyd ved uke 17 til 19 som screening i konsensusrapporten fra 1995, men mange andre land definerer rutinemessig ultralyd under svangerskapet som en screening. Undersøkelsen er en del av en målrettet og standardisert svangerskapsomsorg. Når man diskuterer å tilby flere rutinemessige ultralydundersøkelser (i første og/eller tredje i tillegg til den i andre trimester), i oppfølgingen av normale svangerskap, er det naturlig å underlegge en slik utvidelse av tilbudet de samme krav som stilles til et screeningprogram. Det betyr at krav til diagnostisk presisjon, effekt av intervensjon, informasjon om undersøkelsen og oppfølging av funn må være standardisert og godt dokumentert.

Norske fagmiljøer bruker betegnelsen "tilbud om rutinemessig ultralydundersøkelse" eller "målrettet undersøkelse" om undersøkelsen rundt 18. svangerskapsuke. Fagmiljøene er opptatt av at det stilles krav til god kvalitet og informasjon om undersøkelsen, men ved å kalle det "målrettet undersøkelse" kan det hende at det aksepteres lavere grad av standardisering, informasjon og testegenskaper enn ved et nasjonalt screening-program. Det norske tilbudet har en oppslutning på minst 98 prosent – noe som kan betraktes som en screening. I *screeningundersøkelser* er det gjerne forventet en sensitivitet over 75 prosent med en testpositiv rate på fem prosent. Det kan derfor for eksempel diskuteres om sensitiviteten for å avdekke hjertefeil i andre trimester skal vurderes å være lav, moderat eller høy fordi denne testen gjennomgående har en lavere sensitivitet enn 75 %.

I de inkluderte oppsummeringene var utfordringene med falskt positive funn i utredningsforløp diskutert i mindre grad. Det konkluderes i de fleste tilfeller med at falskt positiv-raten til slutt er under én prosent og det er altså etter at kvinnene har vært til videre undersøkelser basert på de første funnene (falskt positiv-raten for nakkeoppklaring og Downs syndrom ligger i underkant av fem prosent).

Metodekritikk

Metoden for denne systematiske kunnskapsoppsummeringen var "oversikt over oversikter". Vi baserte oss på publiserte systematiske oversikter som tilfredsstilte visse kvalitetskriterier. Systematiske oversikter er oversiktsartikler hvor forfatterne med utgangspunkt i ett spørsmål har lett etter, kritisk vurdert og sammenfattet all god forskning på det aktuelle området. Hovedpoenget er at man kan se forskningsresultater fra alle relevante studier om en problemstilling under ett. En systematisk oversikt skal gi et fullstendig bilde av hva forskning har vist på et bestemt område.

På denne måten bygget vi på oppsummert forskning (sekundærforskning) utført av andre, og fikk dermed dekket mange spørsmål i én rapport. Vi forholdt oss i mindre grad

direkte til enkeltstudier som var inkludert i de systematiske oversiktene vi tok med. Det har tatt tid å gå gjennom all sekundærlitteratur, og derfor gjorde vi et eget søk etter nye enkeltstudier publisert etter at forfatterne av de systematiske oversiktene gjorde sine søk.

I stor grad har vi brukt en svensk HTA -rapport fra 2006 (5). Denne var ny og av høy kvalitet. Denne rapporten har tatt med den store svenske randomiserte studien ("NUPP-study") som ble publisert med mange artikler i 2005 og 2006. Vi har også brukt flere andre HTA- rapporter (10;53) og systematiske oversikter som er publisert i løpet av de siste ti årene. Det oppdaterte søket ga 27 nye artikler. På denne måten har vi funnet forskningsbasert kunnskap som kunne besvare de fleste spørsmål vi stilte i utgangspunktet. Den internasjonale litteraturen er i stor grad basert på felles metode for kunnskapshåndtering ("Evidence based health care", Cochrane Handbook, Health Technology Assessments). Der stilles det krav til systematikk og åpenhet om hvordan man søker etter, vurderer og sammenstiller klinisk forskning. Vi har brukt sekundærlitteratur hvor vi bedømmer at forfatterne har gjort dette på en god eller moderat god måte. Flere norske studier var inkludert i litteraturen vi tok med.

Internasjonale trender

I land som det er naturlig å sammenlikne seg med er spørsmålet om det skal tilbys screening for kromosomfeil vurdert eller til vurdering. Dette kommer opp til diskusjon fordi det ser ut til at det er mest hensiktsmessig å tilby KUB tidlig i svangerskapet (uke 11+0 til og med uke 13+6) samtidig som man tilbyr blodprøvetest (β -hCG og PAPP-A) til de kvinner som bærer foster med økt nakkeoppklaring/nakkeoppklaring på mer enn 2,5 eller 3 mm. Dette kan føre til færre invasive tester, som morkakeprøver eller fostervannsprøve, som da kun tilbys kvinner der det er påvist økt risiko for kromosomfeil.

I Danmark, Finland og England er ultralydundersøkelse med måling av nakkeoppklaring en del av det rutinemessige screeningprogrammet. I Sverige anbefaler man nå å innføre KUB, men det er opp til det enkelte landsting å bestemme om de skal bruke ressurser på det. Det tilbys også i Nederland, men der må kvinnene selv betale for denne undersøkelsen, mens rutinemessig undersøkelse i andre trimester er gratis for kvinnene (83). Frankrike har siden 1997 tilbudt andre trimesterscreening for Downs syndrom med blodprøver og fostervannsprøve på indikasjon, men endret dette på slutten av 1990-tallet. Kvinner tilbys nå NT-måling og blodprøver i første trimester (84). Både i Nederland og Frankrike diskuteres effekten av KUB, og om kost-nyten av den er overestimert.

Nye internasjonale rapporter og retningslinjer

Vi fant tre nye retningslinjer eller rapporter av høy metodisk kvalitet om rutinemessig ultralydundersøkelser i svangerskapet ved oppdateringssøket. Når det gjelder screening for Downs syndrom tidlig i svangerskapet, konkluderer både to Canadiske rapporter og en rapport fra New Zealand med at KUB er den mest effektive metoden for å finne foster med økt risiko (85-87). Oppdateringssøket ga dessverre ingen ny forskning eller kunnskap om tvillingsvangerskap eller rutinemessige ultralydundersøkelser i tredje trimester.

Vår oppsummering opp mot dagens anbefalinger

Resultatene i vår rapport kan brukes som grunnlag dersom man ønsker å diskutere om rutinemessig ultralydundersøkelser tidlig i svangerskapet (måling av nakkeoppklaring) eller i siste trimester bør tilbys alle gravide.

I dag tilbys alle gravide i Norge å få informasjon om fosterets alder, antall fostre, morkakens plassering og fosterets anatomi og utvikling ved hjelp av ultralydundersøkelse i svangerskapets 17. til 19. uke (88). Når det gjelder fosterets alder, anatomi og utvikling (utenom kromosomfeil) er undersøkelsen i andre trimester hensiktsmessig. Selv om ultralyd i andre trimester avdekker antall fostre med stor sikkerhet kan den ikke klart si om de deler morkake. En tidlig undersøkelse kan gi denne informasjonen, men det er lite studier som kan vise om dette har effekt på tvillingers sykелighet eller dødelighet. Det er ikke klart om rutinemessig ultralydundersøkelse i tredje trimester har større diagnostisk verdi og fører til bedre helse for barn enn målrettede undersøkelser.

Et annet funn er at kvinner ofte ikke har tilstrekkelig informasjon til å gjøre velinformerte valg om rutinemessig ultralyd eller screeningundersøkelser i svangerskapet. Oppsummeringen fra nyere enkeltstudier tyder på at kvinner får god informasjon, men at det er utfordringer i å informere godt om nakkeoppklaringer og blodprøver. På den annen side er ultralydundersøkelse veletablert og ønsket og undersøkelsen ser ikke ut til å øke angst, uro eller bekymringer hos de fleste kvinner. Vi vet mindre om effekten på partner og om undersøkelsen påvirker mor-barn tilknytning, i hvert fall på lang sikt.

Konklusjon

Det er liten tilleggseffekt av å tilby ultralydundersøkelse i første trimester i tillegg til andre trimester for terminfastsettelse eller for å finne alvorlige strukturelle utviklingsavvik uten kromosomfeil. Sensitiviteten for å finne de fleste utviklingsavvik, blant annet alvorlige hjertefeil, er lavere ved ultralydundersøkelse ved 12. uke enn ved 18. uke. Tidlig screening kan avklare om eneggede tvillinger deler morkake, det er usikkert om dette innebærer bedret prognose.

Screening for nakkeoppklaring supplert med blodprøve (KUB) er den mest effektive metoden for å finne foster med økt risiko for Downs syndrom i første trimester og gir en bedre sensitivitet enn ultralydundersøkelse alene i andre trimester, eller screening basert på mors alder. Vurdering av nakkeoppklaring, nesebeinegenskaper og hjertepatologi er avhengig av apparatur, akustikk og ferdighetene til den som undersøker.

Ultralydundersøkelse i tredje trimester har lav sensitivitet for å finne vekstretarderte eller store barn (> 4000 gram). Vi har funnet få resultater som tyder på at rutinemessig ultralydundersøkelse i tredje trimester gir helsegevinst. Bare når det gjelder fosterleie tett opp mot fødsel har forskning vist at ultralyd kan være nyttig, og dermed også medvirke til bedre fødselsplanlegging. En slik rutinemessig ultralydundersøkelse er ikke vist å føre til redusert mortalitet eller morbiditet blant barna. Ultralyd for morkakens plassering må gjøres så sent i svangerskapet som mulig. Det er ikke dokumentert økt helsegevinst av å erstatte dagens praksis basert på indikasjon med å undersøke alle i tredje trimester.

Det er lite som tyder på at rutinemessig undersøkelse ved hjelp av doppler leder til helsegevinst hos mor eller barn. Dette til tross for at det er holdepunkter for at undersøkelse i andre trimester kan brukes til å vurdere om det er økt risiko for preeklampsi, intrauterin veksthemming eller perinatal dødelighet. Det kan ikke utelukkes at undersøkelse med dopplerapparat medfører risiko for fosteret i første trimester.

Basert på den litteraturen vi inkluderte ser det ikke ut til at rutinemessig ultralydundersøkelser i første og/eller andre trimester øker forekomsten av angst, uro eller bekymring hos flertallet av kvinnene. For de få kvinner som opplever positive funn

(økt risiko for avvik) øker angstnivået, og selv om funnet avkreftes (falskt positive) vil de være mer engstelige enn andre resten av svangerskapet.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

For de fleste utfall i denne rapporten baserte vi oss på observasjonsstudier. Det var overraskende få randomiserte, kontrollerte forsøk eller kontrollerte prospektive studier som hadde vurdert den diagnostiske verdien av å screene/undersøke for nakkeoppklaring i første trimester.

Det mangler store randomiserte studier med nok statistisk styrke, som kan vurdere effekten av rutinemessige ultralydundersøkelser i tredje trimester på en rekke utfall.

Det er nødvendig med mer forskning om hvordan kvinner og deres partnere kan få tilstrekkelig kunnskap om rutinemessige ultralydundersøkelser og screening slik at de kan gjøre velinformerte valg.

Vi kjenner til at gruppen "Cochrane Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy" sommeren 2008 vil publisere en oversikt om screening for Downs syndrom (John Deeks personlig medelse, oktober 2007).

Referanser

1. Backe B, Ruyter K, Nesheim B, Sundelin F, Eide B, Børresen H, et al. Bruk av ultralyd i svangerskapet. Konsensuskonferanse 28.2. - 1.3. 1995. Oslo: Norges forskningsråd; 1995. Rapport nr 9 fra Komitéen for medisinsk teknologivurdering.
2. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968.
3. Bergsjø P. Ultralydundersøkelse som rutine i svangerskapsomsorgen. Tidsskrift Nor Lægefor 1997;117(2292)
4. Marchant S, Carne V. Informed choice and prenatal screening - how are we doing so far? Informed choice bulletin, midirs 2006;(12)
5. Nilsson K, Alton V, Axelsson O, Bokström H, Bui T, Crang-Svalenius E, et al. Metoder för tidig fosterdiagnostik. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: SBU; 2006. 182.
6. Informasjon om ultralyd i svangerskapet. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2005.
7. Om lov om medisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven), Ot.prp. nr 64. Oslo 2002-2003.
8. Backe B. Rutinemessige ultralydundersøkelser i svangerskapsomsorgen i Norge, 1994. Tidsskrift Nor Lægefor 1997;(16):231-5.
9. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2006.
10. Ritchie K, Boynton J, Bradbury I, Foster L, Iqbal K, Kohli H, et al. Routine ultrasound scanning before 24 weeks of pregnancy. Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland; 2004. Report 5.
11. Hering J, Hanson M, Malik J. Prenatal ultrasound as a screening test.: Institute for clinical systems improvement; 2002.

12. Hagenfeldt, K, et al. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm: SBU - Statens beredning för utvärering av medicinsk metodik; 1998.
13. Neilson JP. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews: 1998;(4)
14. Harrington D, MacKenzie I, Thompson K, et al. Does a first trimester dating scan using crown rump length measurement reduce the rate of induction of labour for prolonged pregnancy? 113 ed. 2006.
15. Bennett KA, Crane JM, O'shea P, Lacelle J, Hutchens D, Copel JA. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial.[see comment]. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2004;190(4):1077-81.
16. Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Reilly M, Valentin L, Grunewald C. Ultrasound dating at 12-14 or 15-20 weeks of gestation? A prospective cross-validation of established dating formulae in a population of in-vitro fertilized pregnancies randomized to early or late dating scan. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2004;24(1):42-50.
17. Olesen AW, Thomsen SG. Prediction of delivery date by sonography in the first and second trimesters. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2006;28(3):292-7.
18. Olesen AW, Thomsen SG. Prediction of delivery date by sonography in the first and second trimesters. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2006;28(3):292-7.
19. Informasjon om ultralyd i svangerskapet. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2005.
20. Bindra R, Heath V, Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects by fetal nuchal translucency at 11 to 14 weeks. Clin Obstet Gynecol 2002;45(3):661-70.
21. 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. SO: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2005;25(6):537-45.
22. Has R, Kalelioglu I, Ermis H, Ibrahimoglu L, Yuksel A, Yildirim A, et al. Screening for fetal chromosomal abnormalities with nuchal translucency measurement in the first trimester. Fetal Diagnosis & Therapy 2006;21(4):355-9.
23. Comstock CHM. Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit from first trimester serum screening? American Journal of Obstetrics and Gynecology 2006;195(3):1135-1140.
24. Westin MS. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16 260 fetuses derived from an unselected pregnant population. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2007;29(2):Feb.
25. Bindra R, Heath V, Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects by fetal nuchal translucency at 11 to 14 weeks. Clin Obstet Gynecol 2002;45(3):661-70.
26. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, et al. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome.[see comment]. Obstetrics & Gynecology 2007;110(1):10-7.

27. Valinen YR. Clinical first-trimester routine screening for Down syndrome in singleton pregnancies in northern Finland. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007;196(3):Mar.
28. Smith BR, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis (Structured abstract). SO: *JAMA* 2001;285(8):1044-55.
29. Breathnach FM, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Cuckle HS, Porter TF, Nyberg DA, et al. First- and second-trimester screening: detection of aneuploidies other than Down syndrome. *Obstetrics & Gynecology* 2007;110(3):651-7.
30. Prefumo FS. First-trimester nuchal translucency, nasal bones, and trisomy 21 in selected and unselected populations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;194(3):Mar.
31. Ramos-Corp, Santiago JC, Montoya F. Ultrasonographic evaluation of fetal nasal bone in a low-risk population at 11-13 + 6 gestational weeks. *Prenatal Diagnosis* 2006;26(2):112-7.
32. Weingertner AS, Kohler M, Firtion C, Vayssiere C, Favre R. Interest of foetal nasal bone measurement at first trimester trisomy 21 screening. *Fetal Diagnosis & Therapy* 2006;21(5):433-8.
33. Cicero S, Avgidou. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;195(1):Jul.
34. Gianferrari EA, Benn PA, Dries L, Brault K, Egan JF, Zelop CM. Absent or shortened nasal bone length and the detection of Down Syndrome in second-trimester fetuses. *Obstetrics & Gynecology* 2007;109(2 Pt 1):371-5.
35. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis (Provisional record). SO: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;189(5):1330-5.
36. Muller MA, Clur SA, Timmerman E, Bilardo CM. Nuchal translucency measurement and congenital heart defects: modest association in low-risk pregnancies. *Prenatal Diagnosis* 2007;27(2):164-9.
37. Becker RW. Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13-week scan. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006;27(6):Jun.
38. Tegnander E, Eik-Nes. The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006;28(1):Jul.
39. Maymon R, Herman A. The clinical evaluation and pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency. *Clin Genet* 2004;66(5):426-36.
40. 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 (Structured abstract). SO: *Health Technology Assessment* 2000;4(16):1-193.
41. Lee RS, Cendron M, Kinnammon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006;118(2):586-93.
42. Rasmussen S, Kiserud T, Albrechtsen S. Foetal size and body proportion at 17-19 weeks of gestation and neonatal size, proportion, and outcome. *Early Human Development* 2006;82(10):683-90.

43. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(10):1203-7.
44. Shetty A, Smith AP. The sonographic diagnosis of chorionicity. [Review] [31 refs]. *Prenatal Diagnosis* 2005;25(9):735-9.
45. Bhide A, Thilaganathan B. What prenatal diagnosis should be offered in multiple pregnancy?. [Review] *Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2004;18(4):531-42.
46. Coomarasamy A, Connock M, Thornton J, Khan KS. Accuracy of ultrasound biometry in the prediction of macrosomia: a systematic quantitative review. [Review] [44 refs]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2005;112(11):1461-6.
47. Bricker L, Neilson JP. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks gestation). *The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2000;(1)
48. Sylvan K, Ryding EL, Rydhstroem H. Routine ultrasound screening in the third trimester: a population-based study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2005;84(12):1154-8.
49. Nassar N, Roberts C, Cameron C, Olive E. Diagnostic accuracy of clinical examination for detection of non-cephalic presentation in late pregnancy: cross sectional analytic study. 333 ed. 2006.
50. Papageorgiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review (Provisional record). *SO: Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2002;12(2):78-88.
51. Bricker L, Neilson JP. Routine Doppler ultrasound in pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2000;(2)
52. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1996;(4):Art. No.: CD000073. DOI: 10.1002/14651858.CD000073.
53. Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, Cuckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. [Review] [171 refs]. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2001;8(33):iii-ix.
54. Georgsson OS, 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 Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004;83(7):634-40.
55. Muller M, Bleker O, Bonsel G, et al. Women's opinions on the offer and use of nuchal translucency screening for Down syndrome. 26 ed. 2006.
56. Ekelin M, Crang-Svalenius E, Dykes AK. A qualitative study of mothers' and fathers' experiences of routine ultrasound examination in Sweden. *Midwifery* 2004;20(4):335-44.
57. Snaith V, Howel D, Deverill M, Hewison J, Sturgiss S, Robson S. The Newcastle randomised controlled trial of early ultrasound screening for fetal abnormality (FA) - termination of pregnancy for FA and psychological consequences [abstract]. *SO: Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2004;24(Suppl 1):S19.

58. Lee MJR. Maternal anxiety and ultrasound markers for aneuploidy in a multiethnic population. *Prenatal Diagnosis* 2007;27(1):Jan.
59. Muller MAB. Nuchal translucency screening and anxiety levels in pregnancy and puerperium. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006;27(4):Apr.
60. Caughey ABM. Nuchal translucency screening: How do women actually utilize the results? *Prenatal Diagnosis* 2007;27(2):Feb.
61. Deverill M, Robson S. Women's preferences in screening for Down syndrome. *Prenatal Diagnosis* 2006;26(9):837-41.
62. Khoshnood BD, V. Women's interpretation of an abnormal result on measurement of fetal nuchal translucency and maternal serum screening for prenatal testing of Down syndrome. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006;28(3):Sep.
63. Boukydis CF, Treadwell MC, Delaney-Black V, Boyes K, King M, Robinson T, et al. Women's responses to ultrasound examinations during routine screens in an obstetric clinic. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2006;25(6):721-8.
64. Hofmann B. Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment. *International Journal of Health Technology Assessment* 2005;21(3):312-18.
65. Hofmann B. On value-judgements and ethics in health technology assessment. *Poiesis & Praxis: International Journal of Technology Assessment and Ethics of Science* 2005;3(4):277-95.
66. Anttila H, Autti-Rämö I, Kristensen F, Cleemput I, Laet Cd, Hofmann B. HTA Core Model for Medical and Surgical Interventions. Danmark 2007.
67. Blodprøveundersøkelser ("dobbeltest" og "trippeltest") til gravide kvinner som oppfyller dagens vilkår for fosterdiagnostikk. Bioteknologinemda. brev av 24.05 2005 http://www.bion.no/uttalelser/2005.01.24_brev_til_SHdir_angaende_dobbel_og_trippelestest.pdf (lest 09 06 2008).
68. Solberg B. Fosterdiagnostikk og respekten for funksjonshemmede mennesker. In: *Med Downs gjennom livet, om etikk og menneskeverd knyttet til mennesker med Downs syndrom*. Kolofon forlag; 2004. p. 57-71.
69. Robertson J. *Children of choice. Freedom and the new reproductive technologies*. Princeton : Princeton University press; 1994.
70. Salvesen K. Gutt eller jente? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005;125:3408.
71. Hviid Nielsen T. Det statsliberale dilemma. *Nytt Norsk Tidsskrift*. *Nytt Norsk Tidsskrift* 2005;2:198-211.
72. Dworkin G. *The theory and practice of autonomy*. New York: Cambridge University Press; 1988.
73. Getz L, Kirkengen AL. Ultrasound screening in pregnancy: advancing technology, soft markers for fetal chromosomal aberration, and unacknowledged ethical dilemmas. *Soc Sci Med* 2003;56(10):2045-57.
74. 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.

75. 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.
76. Wahlström J. Även ny fosterdiagnostik måste uppfylla etiska krav. Läkartidningen 2008;105(3):101-2.
77. Linusson S. Nyfascism kring Downs syndrom. Sv D. 2007 Nov 28.
78. Hofmann B. Vi vil jo ha ultralyd! Om teknologi og verdier.. In: Åshild Slettebø og Per Nortvedt (red), editor. Etikk for helsefagene.Oslo: Gyldendal Akademisk; 2006. p. 104-23.
79. Cairns JA, Shackley P. Assessing value for money in medical screening. Journal Med Screening 1 ed. 1994: 39-44.
80. Alloimmune Disorders Of Pregnancy. Anaemia, Thrombocytopenia And Neutropenia In The Fetus And Newborn. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
81. Zetterström R. Det behövs en ny och utvidgad utredning om fosterdiagnostik! Läkartidningen 2008;105(5):304-6.
82. Blodprøveundersøkelser ("dobbeltest" og "trippeltest") til gravide kvinner som oppfyller dagens vilkår for fosterdiagnostikk. Bioteknologinemda. brev av 24.05 2005 http://www.bion.no/uttalelser/2005.01.24_brev_til_SHdir_angaende_dobbel_og_trippelestest.pdf (lest 09 06 2008).
83. Fontein Y. Introduction of prenatal screening policy in the Netherlands and its consequences. Informed choice bulletin, midirs 2006;(12)
84. Préaubert-Hayes N, Scemama O. Cost-effectiveness of five screening strategies for Down's Syndrome in France. Saint-Denis La Plaine, France: Haute Autorité de Santé; 2007.
85. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Prenatal screening for fetal aneuploidy.[see comment]. Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC 2007;29(2):146-79.
86. Scott A. Nuchal translucency measurement in first trimester Down syndrome screening. Issues in Emerging Health Technologies 2007;(100):1-6.
87. OConnell R. Screening strategies for antenatal Down syndrome screening. 2006.
88. Informasjon om ultralyd i svangerskapet. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2005.
89. Avgidou K, Papageorgiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2005;192(6):1761-7.
90. Bahado-Singh RO, Oz UA, Mendilcioglu I, Mahoney MJ. The mid-trimester genetic sonogram. [Review] [37 refs]. Seminars in Perinatology 2005;29(4):209-14.
91. Bahado-Singh RO, Choi SJ, Cheng CC. First- and midtrimester Down syndrome screening and detection. [Review] [91 refs]. Clinics in Perinatology 2004;31(4):677-94.
92. Bahado-Singh RO, Cheng CS. First trimester prenatal diagnosis. [Review] [41 refs]. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology 2004;16(2):177-81.

93. Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonse GJ, Bleker OP. Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 2004;116(2):164-9.
94. Biggio J, Jr. First trimester ultrasound screening for fetal aneuploidy and middle cerebral artery Doppler assessment for fetal alloimmunization. *Current Opinion in Pediatrics* Vol 17(6)(pp 713-719), 2005 2005;(6):713-9.
95. Borrell A, Gonce A, Martinez JM, Borobio V, Fortuny A, Coll O, et al. First-trimester screening for Down syndrome with ductus venosus Doppler studies in addition to nuchal translucency and serum markers. *Prenatal Diagnosis* 2005;25(10):901-5.
96. Brigatti KW, Malone FD. First-trimester screening for aneuploidy. [Review] [71 refs]. *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America* 2004;31(1):v-20.
97. Chervenak FA, McCullough LB, Chasen ST. Clinical implications of the ethics of informed consent for first-trimester risk assessment for trisomy 21. [Review] [19 refs]. *Seminars in Perinatology* 2005;29(4):277-9.
98. 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. *Prenatal Diagnosis* 2005;25(11):977-83.
99. D'Alton M, Cleary-Goldman J. First and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy: the secondary outcomes of the FASTER Trial. *Seminars in Perinatology* 2005;29(4):240-6.
100. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2004;191(4):1446-51.
101. Ellestad SC, Wells SR, Kuller JA. First trimester screening. [Review] [18 refs]. *Gynecologic & Obstetric Investigation* 2005;60(1):58-62.
102. Eiben B, Glaubitz R. First-trimester screening: an overview. [Review] [13 refs]. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 2005;53(3):281-3.
103. Egan JF, Borgida AF. Multiple gestations: the importance of ultrasound. [Review] [36 refs]. *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America* 2004;31(1):141-58.
104. Filkins K, Koos BJ. Ultrasound and fetal diagnosis. [Review] [105 refs]. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2005;17(2):185-95.
105. Fuchs KM, Peipert JF. First trimester Down syndrome screening: public health implications. [Review] [17 refs]. *Seminars in Perinatology* 2005;29(4):267-71.
106. Grant SS. Options for Down syndrome screening: what will women choose?. [Review] [40 refs]. *Journal of Midwifery & Women's Health* 2005;50(3):211-8.
107. Goldberg JD. Routine screening for fetal anomalies: expectations. [Review] [40 refs]. *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America* 2004;31(1):35-50.
108. Hyett J. Patient choice and the randomized controlled trial. 25 ed. 2005.

109. Koos B. First-trimester screening: lessons from clinical trials and implementation. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 18 ed. 2006: 152-155.
110. Levi S. Ultrasound in prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations. *SO: Prenatal Diagnosis* 2002;22(4):285-95.
111. Lewis PH, Pasalio R. First-trimester tests for trisomies 21 and 18 as sensitive as triple screen. *Journal of Family Practice* Vol 53(3)(pp 184-186), 2004 <82> 2004;(3):184-6.
112. Morris K. Prenatal screening for birth defects: an update. [Review] [15 refs]. *Missouri Medicine* 2004;101(2):121-4.
113. Rochon M, Eddleman K. Controversial ultrasound findings. [Review] [164 refs]. *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America* 2004;31(1):61-99.
114. Sharland G. Routine fetal cardiac screening: what are we doing and what should we do?. [Review] [42 refs]. *Prenatal Diagnosis* 2004;24(13):1123-9.
115. 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). *SO: Journal of Medical Screening* 2003;10(2):56-104.
116. Wapner RJ. First trimester screening: the BUN study. *Seminars in Perinatology* 2005;29(4):236-9.
117. Wojdemann KR, Shalmi AC, Larsen SO, Sundberg K, Brocks V. 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.
118. Avni FE, Cos T, Cassart M, Massez A, Donner C, Ismaili K, et al. Evolution of fetal ultrasonography. [Review] [47 refs]. *European Radiology* 2007;17(2):419-31.
119. Backe BN. Term prediction with ultrasound: Evaluation of a new dating curve for biparietal diameter measurements. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2006;85(2):Feb.
120. Bahado-Singh ROR. The 20-week scan: Beyond biometry and anatomy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2007;50(2):Jun.
121. Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal down syndrome. *Seminars in Perinatology* 2005;29(6):Dec.
122. Berkowitz RLC. Aneuploidy screening: What test should I use? *Obstetrics and Gynecology* 2006;107(3):Mar.
123. Bethune M. Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. [Review] [43 refs]. *Australasian Radiology* 2007;51(3):218-25.
124. Bianco K, Small M, Julien S, Kershaw T, Michon M, Copel J. Second-trimester ductus venosus measurement and adverse perinatal outcome in fetuses with congenital heart disease. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2006;25(8):979-82.

125. Breathnach FM, Malone FD. Screening for aneuploidy in first and second trimesters: is there an optimal paradigm?. [Review] [57 refs]. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2007;19(2):176-82.
126. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, Neveux LM, Malone FD, Ball RH, et al. Comparison of serum markers in first-trimester down syndrome screening. *Obstetrics & Gynecology* 2006;108(5):1192-9.
127. Caughey ABL. Ultrasound screening of fetuses at increased risk for Down syndrome: How many missed diagnoses? *Prenatal Diagnosis* 2006;26(1): 22-27.
128. Chan LWC. Expectation and knowledge of women undergoing first-trimester combined screening for Down syndrome in a Chinese population. *Prenatal Diagnosis* 2005;25(13):Dec.
129. Chauhan SPM. Screening for fetal growth restriction. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2006;49(2):Jun.
130. Chasen STP. First-trimester risk assessment for Trisomies 21 and 18 in twin pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007;197(4):Oct.
131. Cunderlik AR, I. Nuchal translucency (NT) of the fetus in I. Trimester of pregnancy - What is examined and how it is examined. *Lekarsky Obzor* 2005;54(12):2005.
132. Detti L, Johnson SC, Diamond MP, Puschek EE. First-trimester Doppler investigation of the uterine circulation. [Review] [63 refs]. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2006;195(5):1210-8.
133. Evans MI, Krantz DA, Hallahan TW, Galen RS. Meta-analysis of first trimester Down syndrome screening studies: free beta-human chorionic gonadotropin significantly outperforms intact human chorionic gonadotropin in a multimarker protocol. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2007;196(3):198-205.
134. Evans MI, V. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: The 'price' of inaccuracy. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2007;22(6):Oct.
135. 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 in Obstetrics & Gynecology* 2006;27(2):151-5.
136. Gyselaers WJA, V. Nuchal translucency thickness measurements for fetal aneuploidy screening: Log NT-MoM or Delta-NT, performer-specific medians and ultrasound training. *Journal of Medical Screening* 2006;13(1):Mar.
137. Gyselaers WJA. Sequential triage in the first trimester may enhance advanced ultrasound scanning in population screening for trisomy 21. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006;27(6):Jun.
138. Harrison GG. Second-trimester Down's syndrome serum screening: Double, triple or quadruple marker testing? *Annals of Clinical Biochemistry* 2006;43(1):Jan.
139. W K.D. Does prenatal screening influence anxiety levels of pregnant women? A longitudinal randomized controlled trial - Commentary. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006;61(10):Oct.
140. Knippel A-JK. Recent developments in antenatal screening for chromosomal abnormalities. *LaboratoriumsMedizin* 2007;31(4):01.

141. Lalor JGD. Unexpected diagnosis of fetal abnormality: Women's encounters with caregivers. *Birth* 2007;34(1):Mar.
142. Martinez-Zamora MA, Borrell A, Borobio V, Gonce A, Perez M, Botet F, et al. False positives in the prenatal ultrasound screening of fetal structural anomalies. *Prenatal Diagnosis* 2007;27(1):18-22.
143. Odibo AOS. Evaluating the thresholds of abnormal second trimester multiple marker screening tests associated with intra-uterine growth restriction. *American Journal of Perinatology* 2006;23(6):Aug.
144. O'Leary PB. First-trimester combined screening for down syndrome and other fetal anomalies. *Obstetrics and Gynecology* 2006;107(4):Apr.
145. Palomaki GE, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester. [Review] [49 refs]. *Advances in Clinical Chemistry* 2007;43:177-210.
146. Papageorgiou AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. [Review] [45 refs]. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2007;19(2):103-9.
147. Reddy UM, Wapner RJ. Comparison of first and second trimester aneuploidy risk assessment. [Review] [27 refs]. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 2007;50(2):442-53.
148. Rosen T, D'Alton ME. Down syndrome screening in the first and second trimesters: what do the data show?. [Review] [53 refs]. *Seminars in Perinatology* 2005;29(6):367-75.
149. Rozenberg PB. Screening for Down Syndrome using first-trimester combined screening followed by second trimester ultrasound examination in an unselected population. *Gynecologie Obstetrique Fertilite* 2007;35(4):Apr.
150. Schmidt PR. Advanced first trimester screening (AFS): An improved test strategy for the individual risk assessment of fetal aneuploidies and malformations. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2007;276(2):Aug.
151. Schmidt PP. Are nuchal translucency, pregnancy associated plasma protein-A or free-beta-human chorionic gonadotropin depending on maternal age? A multicenter study of 8,116 pregnancies. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2007;276(3):Sep.
152. Senat M-VF. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Gynecologie Obstetrique Fertilite* 2007;35(6):Jun.
153. Sheppard C, Platt LD. Nuchal translucency and first trimester risk assessment: a systematic review. [Review] [103 refs]. *Ultrasound Quarterly* 2007;23(2):107-16.
154. Skotko B. Comparing three screening strategies for combining first-and second-trimester down syndrome markers [8]. *Obstetrics and Gynecology* 2006;107(5):May.
155. Smith-Bindman RC. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenatal Diagnosis* 2007;27(6):Jun.
156. Sonek J. First trimester ultrasonography in screening and detection of fetal anomalies. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics* 2007;145(1):15.

157. Sonek J. Nasal bone in screening for trisomy 21: defining hypoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007;197(4):Oct.
158. Sritippayawan S, Anansakunwat. The accuracy of gestation-adjusted projection method in estimating birth weight by sonographic fetal measurements in the third trimester. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2007;90(6):Jun.
159. Sequential testing most accurate for Down syndrome (FASTER). *Journal of the National Medical Association* 2006;98(2):Feb.
160. Weisz B, Rodeck CH. An update on antenatal screening for Down's syndrome and specific implications for assisted reproduction pregnancies. [Review] [69 refs]. *Human Reproduction Update* 2006;12(5):513-8.
161. Weisz B, Pandya PP, David AL, Huttly W, Jones P, Rodeck CH. Ultrasound findings after screening for Down syndrome using the integrated test. *Obstetrics & Gynecology* 2007;109(5):1046-52.
162. Weisz B, Pandya P, Chitty L, Jones P, Huttly W, Rodeck C. Practical issues drawn from the implementation of the integrated test for Down syndrome screening into routine clinical practice. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2007;114(4):493-7.
163. 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: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2006;113(6):675-82.

Vedlegg 1

PREDIKTIVE VERDIER

For å få et inntrykk av hvor effektiv en screeningundersøkelse eller en diagnostisk test er, kan man regne ut testens prediktive verdier (sensitivitet, spesifisitet, positiv og negativ prediktiv verdi og positiv og negativ sannsynlighetsrate).

		SYK		
		+	-	
TEST	+	a	b	c+d
	-	c	d	
		a+c	b+d	

a= individer som har sykdommen og er test-positive (sann positive)

b= individer som ikke har sykdommen, men er test-positive (falskt positive)

c= individer som har sykdommen, men er test-negative (falsk negative)

d= individer som ikke har sykdommen og er test-negative (sann negative)

a + b = alle test-positive

c + d = alle test-negative

a + c = alle som har sykdommen

b + d = alle som ikke har sykdommen

Sensitivitet	$a/(a+c)$
Spesifisitet	$d/(b+d)$
Positiv prediktiv verdi (PPV)	$a/(a+b)$
Negativ prediktiv verdi (NPV)	$d/(c+d)$
Andelen testpositive	$(a+b)/(a+b+c+d)$
Andelen falskt positive testresultat ("FPR")	$b/(b+d)$
Andelen falskt negative testresultat ("FNR")	$c/(a+c)$
Positiv sannsynlighetsrate (LR+, positive likelihood ratio)	$\text{Sensitivitet}/(1 - \text{spesifisitet})$
Negativ sannsynlighetsrate (LR-, negative likelihood ratio)	$(1 - \text{sensitivitet})/\text{spesifisitet}$
Prevalens	$(a+c)/(a+b+c+d)$

$$\text{Sensitivitet} = a / a + c$$

Sensitivitet er andelen av individer med sykdommen som har positiv test. Andelen finner vi ved å dividere de som har sykdommen og er test-positive med alle som har sykdommen ($a/(a + c)$). Sensitiviteten er altså testens evne til å klassifisere de syke som syke.

$$\text{Spesifisitet} = d/(b + d)$$

Spesifisitet er andelen av friske individer som har negativ test. Andelen finner vi ved å dividere de som ikke har sykdommen og er test-negative med alle som ikke har sykdommen ($d/(b + d)$). Spesifisiteten er altså testens evne til å klassifisere de friske som friske.

$$\text{Positiv prediktiv verdi (PPV)} = a/(a + b)$$

PPV er andelen av de test-positive som har sykdommen. Andelen finner vi ved å dividere de som har sykdommen og er test-positive med alle som er test-positive ($a/(a + b)$).

$$\text{Negativ prediktiv verdi (NPV)} = d/(c + d)$$

NPV er andelen av de test-negative som ikke har sykdommen. Andelen finner vi ved å dividere de som ikke har sykdommen og er test-negative med alle som er test-negative ($d/(c + d)$).

Positiv sannsynlighetsrate (LR+) = sensitivitet/1 – spesifisitet. Angir sannsynligheten for å oppnå et positivt testresultat om en sykdom eller tilstand foreligger i forhold til å få samme testresultat om sykdom ikke foreligger.

Negativ sannsynlighetsrate (LR-) = $(1 - \text{sensitivitet}) / \text{spesifisitet}$. Angir sannsynligheten for å få et negativt testresultat om en sykdom eller tilstand foreligger i forhold til å få samme testresultat om sykdom ikke foreligger.

Kilde: Faglige retningslinjer for svangerskapsomsorgen 2005, s 142. og Metoder for tidlig fosterdiagnostik, Vedlegg 3, s 641 (15).

Vedlegg 2

ORDFORKLARINGER

Bias

Systematiske feil som kan gi skjevheter i resultatene i en studie.

Cochrane Library

Databaser med systematiske oversikter og annen informasjon om effekter av virkemidler i helsetjenesten. Cochrane Library er tilgjengelig via helsebiblioteket.no. Oppdateres fire ganger årlig.

Cochrane samarbeidet

En internasjonal organisasjon som oppsummerer pålitelig kunnskap om effekt av virkemidler i helsetjenesten.

Diagnostikk

Å fastslå eller konstatere at en tilstand foreligger.

Dichoriot diamniotisk tvillingsvangerskap

Tvillingsvangerskap hvor foster har hver sin morkake (placenta). Ultralydfunn: *Lambda* tegn (lettest å se i uke 10 til 14), bred base (inkluderer to chorionhinner og to amnionhinner) ved foten av tykk skillevegg. En (to sammensmeltet) eller to placentae og tykk skillevegg (to chorion, to amnion).

Dobbeltest

Klinisk-kjemisk analyse av ett hormon og ett protein (beta HCG og PAPP-A).

Health Technology Assessment (HTA)

Medisinsk metodevurdering. Systematiske oppsummeringer og vurderinger av tilgjengelig vitenskapelig litteratur om effekter av et tiltak eller diagnostikk. Litteraturgrunnlaget kan være både primærstudier og systematiske oversikter.

Metodevurderinger inneholder i tillegg økonomiske analyser og diskusjon av etiske, sosiale, juridiske og organisatoriske konsekvenser knyttet til et tiltak.

Insidens

Antall nye tilfeller (for eksempel sykdomstilfeller) i en spesifisert befolkningsgruppe over en definert tidsperiode.

Integrert test (i denne rapporten)

KUB i svangerskapsuke 11+0 til 13+6, supplert med trippel og/eller kvadruppeltest samt ultralydundersøkelse i andre trimester.

Kasus-kontroll studie

Studie som inkluderer individer (kasus) med et utfall, som oftest en sykdom, og individer i en passende kontrollgruppe som ikke har dette utfallet. De to gruppene sammenliknes med hensyn til frekvens og grad av eksposisjon av bestemte risikoforhold. Oftest brukt for å identifisere årsak(er) til et utfall (f. eks sykdom) eller for å finne om et tiltak eller behandling gir skader eller bivirkninger.

Kohortstudie

Studie som følger en gruppe mennesker (kohorte) over tid. I slike studier kan man identifisere subgrupper av personer som er, har vært, eller blir eksponert for en eller flere faktorer som hypotetisk påvirker sannsynligheten for sykdom eller andre utfall.

Kohorten følges over tid og det observeres i hvilken grad sykdom eller andre utfall forekommer i ulike eksposisjonsgrupper.

Konfounder (forvekslingsfaktor)

En faktor som påvirker resultatene når årsakssammenhenger studeres. Konfounderen er relatert til både variabel som studeres og til utfallet som er målt i studien. Det er ikke en mellomliggende variabel, men en variabel som skaper en tilsynelatende sammenheng eller skjuler en sann sammenheng mellom eksposisjon og utfall.

Konfidensintervall

Dette er feilmarginen rundt et resultat som uttrykker usikkerhet pga tilfeldige variasjoner. Med en viss sikkerhet (ofte 95 prosent) rommer intervallet den sanne verdi i populasjonen. Dersom vi trekker 100 tilfeldige utvalg fra populasjonen vil vi ved et 95 % konfidensintervall, forvente at 95 av dem vil romme den sanne verdi og de fem resterende vil ikke romme den sanne verdien. Eksempelvis forteller et 95 prosent konfidensintervall fra 0,1 til 0,2 at den sanne verdi i populasjonen med 95 prosent sannsynlighet ligger mellom 0,1 og 0,2.

KUB

Kombinert ultralyd (måling av nakkeoppklaring) og blodprøve (beta HCG og PAPP-A).

Kvadruppeltest (I denne rapporten)

Blodprøve med analyse av Beta HCG, AFP, ukonjugert østriol og inhibin-A.

Likelihood-ratio for en positiv test

Angir sannsynligheten for å oppnå et positivt testresultat om en sykdom eller tilstand foreligger i forhold til å få samme testresultat om sykdom ikke foreligger.

Likelihood-ratio for en negativ test

Angir sannsynligheten for å få et negativt testresultat om en sykdom eller tilstand foreligger i forhold til å få samme testresultat om sykdom ikke foreligger.

Makrosomia

Betyr stor kropp. Det er ikke enighet om definisjon. Når det gjelder fødselsvekt settes gjerne en grense ved vekt > 4200 gram i Norge (tilsvarer 90-percentilen i Norge). Internasjonalt bruker mange fødselsvekt over 4000 gram internasjonalt, men det mangler felles definisjon.

Meta-analyse

Statistisk metode for å kombinere data fra flere studier til ett effektmål. Det finnes flere metoder for å gjennomføre meta-analyser.

Monochoriot diamniot tvillingsvangerskap

Felles morkake med mulighet for tvilling-til-tvilling transfusjon pga mulige karanastomoser i chorion.

Ultralydfunn: *T-tegnet*: helt smal basis ved foten av tynn skillevegg (kun to amnionhinner), én placenta.

Monochoriot monoamniot tvillingsvangerskap

Ultralydfunn: én placenta og ingen skillevegg.

Naegeles regel

Terminberging basert på datoen for kvinnens siste menstruasjons første dag. 9 mnd + sju dager legges til fra denne datoen. Beregningen er basert på antagelsen om at et svangerskap i gjennomsnitt varer 280 dager.

Negativ prediktiv verdi

Angir sannsynligheten for at et individ med et negativt testresultat er frisk. Beregnes som andelen av alle med negativt testresultat som er friske.

Observasjonsstudie

Studie hvor det ikke testes ut noe tiltak eller intervensjon. Eksempler er prevalensstudier, kohortstudier eller kasus-kontrollstudier.

Odds

Odds for en begivenhet er sannsynligheten for at begivenheten inntreffer delt på sannsynligheten for at den ikke inntreffer

Odds ratio

Odds ratio er ratio mellom to odds. Sannsynligheten for at noe hender dividert med sannsynligheten for at det ikke hender. Odds ratio brukes ofte som effektmål i studier

for å sammenlikne mellom sjansen for et utfall (ofte sykdom) i en gruppe sammenliknet med den i en annen gruppe. En OR større enn en (>1) betyr at behandlingen estimerer å øke oddsene for noe. OR mindre enn en (<1) minker oddsene og OR $=1$ har tilsynelatende ingen effekt på utfall (ingen forskjell mellom gruppene som får og ikke får tiltaket).

Positiv prediktiv verdi

Angir sannsynligheten for at et individ med et positivt testresultat er syk. Beregnes som andelen av alle med positivt testresultat som faktisk er syke.

Prevalens

Antall som har en gitt tilstand i en definert befolkning på ett tidspunkt eller i en viss periode.

Prospektiv studie

Studie som henter data etter at deltakerne er rekruttert inn i studien.

P-verdi

Funnene i en studie kan være basert på en tilfeldighet. Å kalkulere p-verdien kan indikere om resultatene skyldes tilfeldigheter eller ei. Det er vanlig å si at dersom p-verdien er mindre enn 0.05 skyldes ikke resultatene tilfeldigheter og er derfor statistisk signifikante. Jo mindre p-verdi, jo sikrere er det at resultatet ikke er tilfeldig.

Randomisert kontrollert studie

Studiedesign der deltakerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til intervensjons- eller kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenlikne utfall i behandlings/intervensjonsgruppen og kontrollgruppen.

Relativ risiko

Sannsynligheten for at et utfall (f.eks. død) skjer i en eksposisjonsgruppe dividert med sannsynligheten for det samme utfallet i en gruppe med en annen eksposisjon.

Retrospektiv studie

En studie som henter data tilbake til tiden før deltakerne ble rekruttert inn i studien.

Risiko

Sannsynligheten for at en uønsket hendelse forekommer, for eksempel at et foster har en tilstand eller vil bli syk eller dø i en gitt periode. Risiko brukes om uønskete hendelser, sjanse om ønsket hendelser.

Screening

Undersøkelse av en befolkningsgruppe for å finne individer med risikofaktorer for sykdom eller tidlige stadier av sykdom, ofte før den gir symptomer.

Screeningtest

En test som er egnet til å skille friske fra syke i en befolkningsrettet sammenheng. Testen brukes som hovedregel på en presumptiv frisk befolkning. Tester som brukes på klinisk indikasjon, dvs når man mistenker sykdom, regnes vanligvis ikke som screening.

Sensitivitet

Angir testmetodens presisjon for å finne sykdom. Beregnes som andel av de undersøkte med sykdom der testen er positiv.

Spesifisitet

Angir testmetodens presisjon for å utelukke sykdom. Beregnes som andel av de undersøkte uten sykdom der testen er negativ.

Statistisk signifikans

Sannsynligheten for at testresultaten kunne oppstått dersom o-hypotesen er sann. Signifikansnivå som fører til at o-hypotesen skal forkastes velges på forhånd, vanlige signifikansnivå er 0,05, 0,01 eller 0,001. I denne rapporten er tester signifikante hvis de er mindre enn 0,05.

Studiedesign

Hvordan en studie er planlagt for å besvare det aktuelle spørsmålet eller problemstilling. Vanlige studiedesign er randomisert kontrollert studie, kasus-kontroll studie, observasjonsstudie, kvalitative studier etc.

Studieutvalg

De individer som inngår i en studie. Individene som inngår i en studie er et *utvalg* som er trukket fra en større populasjon.

Systematisk oversikt

En oversiktsartikkel der forfatterne har brukt en systematisk og tydelig framgangsmåte for å finne, vurdere og oppsummere all (relevant, pålitelig og tilgjengelig) forskning om et spørsmål.

Test-positivrate

Andel foster som tester positivt i populasjonen som testes.

Trippeltest

Blodprøve med analyse av beta HCG, PAPP-A og ukonjugert østriol

Tverrsnittstudie

Studie som ser på forekomst og fordeling av et fenomen, for eksempel sykdom på ett tidspunkt. Denne studiedesign kan ikke si noe sikkert om årsaksforhold.

Utfall

Endepunkt som f eks om fosteret fødes med Downs syndrom, aborteres spontant, fødes friskt, fødes med andre medfødte feil.

Utfallsmål

I studier må det foreligge en klar definisjon av utfallene eller endepunktene og en god beskrivelse av hvordan de måles. Endepunktene kan være dikotome (to gjensidig utelukkende kategorier, ja/nei, død/levende) eller kontinuerlige (for eksempel fødselsvekt

i gram) eller ordinale (for eksempel leppe/ganespalte av ulike grader fra normal til svært alvorlig)

Validitet

Uttrykker i hvilken grad og med hvilken pålitelighet et sett resultater viser det de er ment å vise (intern validitet), og i hvilken grad konklusjonene som kan trekkes fra dem er generaliserbare (ekstern validitet).

Variabel

En variabel er en faktor som varierer i og mellom grupper av mennesker. Variabler kan omfatte alder og kjønn så vel som røyking eller arbeid. Det kan også være behandlings- eller forholds- variabler, for eksempel i forbindelse med en fødsel; tid fødselen tok. Variabler kan potensielt influere utfallet i en studie.

Ordlisten er basert på følgende kilder:

- Ordliste publisert som undervisningsmaterieell for Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten (www.kunnskapssenteret.no lest mai 2008)
- Ordliste i Tidsskrift for den norske legeforening, lest mai 2008
- Bilaga 3, metodologiska termer og begrepp i "Metoder för tidig fosterdiagnostik" (5)
- Glossary of Terms in The Cochrane Collaboration.
<http://www.cochrane.org/resources/handbook/glossary.pdf> (lest april 2008)

Vedlegg 3

SØKESTRATEGI

Vi brukte følgende søkestrategi i Cochrane Library for å innhente studier. Denne søkestrategien ble tilpasset for de ulike databasene. I tillegg la vi til metodefilter for randomiserte, kontrollerte studier, systematiske oversikter og diagnostiske studier.

Søket ble først gjennomført i juni 2006 og oppdatert i november 2007. Ta kontakt med Karianne Hammerstrøm for komplett søkestrategi.

- #1 MeSH descriptor *Ultrasonography, Prenatal* explode all trees in MeSH products
- #2 MeSH descriptor *Ultrasonography, Doppler* explode all trees in MeSH products
- #3 *ultrason* or ultrasound** in Abstract in all products
- #4 *ultrason* or ultrasound** in Record Title in all products
- #5 *nuchal near translucen** in Record Title in all products
- #6 *nuchal near translucen** in Abstract in all products
- #7 *(double or triple or quadruple) near test** in Record Title in all products
- #8 *(double or triple or quadruple) near test** in Abstract in all products
- #9 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)
- #10 MeSH descriptor *Mass Screening* explode all trees in MeSH products
- #11 MeSH descriptor *Sensitivity and Specificity* explode all trees in MeSH products
- #12 *screen* or routine** in Abstract in all products
- #13 *screen* or routine** in Record Title in all products
- #14 (#10 OR #11 OR #12 OR #13)
- #15 MeSH descriptor *Pregnancy* explode all trees in MeSH products
- #16 MeSH descriptor *Pregnant Women* explode all trees in MeSH products
- #17 *pregnan* or gestation* or fetal or prenatal or antenatal* in Record Title in all products
- #18 *pregnan* or gestation* or fetal or prenatal or antenatal* in Abstract in all products
- #19 (#15 OR #16 OR #17 OR #18)
- #20 (#9 AND #14 AND #19)

Vedlegg 4

SJEKKLISTE SYSTEMATISKE OVERSIKTER

Alle spørsmål besvares med enten ja, uklart eller nei.

1. Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?
2. Var litteratursøket så omfattende at det er sannsynlig at alle studier er funnet (inkludert flere språk, flere aktuelle databaser, gjennomført referanselister, forfattere/eksperter kontaktet)?
3. Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?
4. Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?
5. Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?
6. Ble disse kriteriene brukt?
7. Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?
8. Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?
9. Er forfatterens konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?
10. Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?

SJEKKLISTE RANDOMISERTE KONTROLLERTE STUDIER

Alle spørsmål besvares med enten ja, uklart eller nei.

1. Begynte forsøksdeltakerne og kontrollgruppen studien med samme prognose?
2. Ble deltakerne randomisert til enten intervensjon eller kontroll?
3. Var randomiseringsmåten skjult for dem som avgjør om pasienter skal komme med i forsøket?
4. Ble deltakerne analysert som tilhørende den gruppe de ble randomisert til?
5. Var gruppene like med tanke på kjente prognostiske kjennetegn?
6. Er det sannsynlig at deltakere i intervensjons- og kontrollgruppe beholdt sin likeartede prognose underveis i forsøket?
7. Visste pasientene hvilken gruppe de havnet i?
8. Visste helsepersonellet hvilken gruppe pasientene tilhørte?
9. Visste de som bedømte resultatene hvilken gruppe pasientene tilhørte?
10. Var oppfølgingen komplett?

SJEKKLISTE KOHORTSTUDIER

Alle spørsmål besvares med enten ja, uklart eller nei.

1. Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?
2. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?
3. Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/populasjonen som de eksponerte?
4. Var studien prospektiv?
5. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?
6. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?
7. Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp?
8. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?
9. Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfoundere) i studiens design/og eller analyse?
10. Var den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert?

SJEKKLISTE TVERRSNITTSTUDIER

Dette designet er som regel bare aktuelt å vurdere når man besvarer prevalensspørsmål.

Alle spørsmål besvares med enten ja, uklart eller nei.

1. Var befolkningen (populasjonen) utvalget er hentet fra, klart definert?
2. Var utvalget representativt for befolkningsgruppen?
3. Er det gjort rede for om (og ev. hvordan) respondentene skiller seg fra dem som ikke har respondert?
4. Er svarprosenten høy nok?
5. Var datainnsamlingen standardisert?
6. Er objektive kriterier benyttet for vurdering av utfallsmålene?
7. Har man i dataanalysen brukt adekvate metoder?

SAMLET KVALITETSVURDERING AV STUDIEN (INTERN VALIDITET)

Høy kvalitet: Brukes hvis alle eller nesten alle kriteriene fra sjekklisten er oppfylt.² Eventuelle svakheter kan ikke endre studiens konklusjon.

Middels kvalitet: Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt eller kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Det antas likevel at det er liten sjanse for at svakhetene faktisk kunne ha endret studiens konklusjon.

Lav kvalitet: Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Svakhetene kan innebære at studiens konklusjon er gal.

Vedlegg 5

EKSKLUDERTE STUDIER OG OVERSIKTSARTIKLER

Studie Forfatter (referansno.)	Hvorfor ekskludert
Avgidou 2005 (89)	Pasientserie
Bahado-Singh, Oz, Mendilcioglu og medarb 2005 (90)	Ikke systematisk oversikt (SR)
Bahado-Singh, Choi og Cheng 2004 (91)	Ikke systematisk oversikt
Bahado-Singh og Cheng 2004 (92)	Ikke systematisk oversikt
Bais 2004 (93)	Observasjonsstudie
Bhide 2004 (45)	Ikke systematisk oversikt
Biggio 2005 (94)	Ikke systematisk oversikt
Borell 2005 (95)	Inkludert i Nilsson og medarb.
Brigatti 2004 (96)	Ikke systematisk oversikt
Chervenak, McCullough og Chasen 2005(97)	Etikk og informert valg (Ikke systematisk oversikt)
Cicero 2005 (98)	Inkludert i Nilsson og medarb.
D'Alton 2005 (99)	Inkludert i Nilsson og medarb.
Dugoff 2004 (100)	Inkludert i Ritchie og medarb.
Ellestad, Wells og Kuller 2005 (101)	Ikke systematisk oversikt
Eiben og Glaubitz 2005 (102)	Ikke systematisk oversikt
Egan og Borgida 2004 (103)	Ikke systematisk oversikt

Filkins og Koos 2005 (104)	Ikke systematisk oversikt
Fuchs og Peipert 2005 (105)	Ikke systematisk oversikt
Grant 2005 (106)	Ikke systematisk oversikt
Goldberg 2004 (107)	Ikke systematisk oversikt
Hyett 2005 (108)	Kommentar
Koos 2006 (109)	Kommentar
Levi 2002 (110)	Ikke systematisk oversikt
Lewis 2004 (111)	Pasientinformasjon
Morris 2004 (112)	Ikke systematisk oversikt
Rochon og Eddleman 2004 (113)	Ikke systematisk oversikt
Saltvedt 2005 (21)	Inkludert i Nilsson og medarb.
Sharland 2004 (114)	Ikke systematisk oversikt
Shetty 2005 (44)	Ikke systematisk oversikt
Sladkevicius og Saltvedt 2005 (16)	Inkludert i Nilsson og medarb.
Wald 2003 (115)	Inkludert i Nilsson og medarb.
Wapner 2005 (116)	Inkludert i Nilsson og medarb.
Wøjdemann 2005 (117)	Inkludert i Nilsson og medarb.
Oppdateringssøk november 2007	
Avni 2007 (118)	Oversikt, ikke SR
Backe 2006 (119)	Sammenlikner to ulike måter å bruke BPD-målinger for å fastsette termin
Bahado-Singh 2007 (120)	Oversikt, ikke SR
Benacerraf 2005 (121)	Oversikt, ikke SR
Berkowitz 2006 (122)	Oversikt, ikke SR
Bethune 2007 (123)	Oversikt, ikke SR
Bianco 2006 (124)	Retrospektiv kohort, hjerteundersøkelse i andre trimester, ikke rutinemessig ultralyd
Breathnach 2007 (125)	Oversikt, ikke SR
Canick 2006 (126)	Understudie av FASTER –trial (som er inkludert)
Caughey 2006 (127)	Beslutningsstøtte – fostervannsprøve
Chan 2005 (128)	Survey, kinesisk populasjon
Chauhan 2006 (129)	Oversikt, ikke SR
Chasen 2007 (130)	Oversikt, ikke SR
Cunderlik 2005 (131)	Slovensk artikkel
Detti 2006 (132)	Oversikt, ikke SR

Evans 2007 (133)	Meta-analyse, ikke basert på SR
Evans 2007b (134)	Presisjon ved NT-måling
Falcon 2005 (135)	Kasus-kontroll, spesifikk om KUB-prøvetaking
Gyselaer 2006 (136)	Handler om opplæring. Undersøkers spesifikke median bør brukes som cut-off.
Gyselaer 2006b (137)	Ikke klinisk forskning – modellering
Harrison 2006 (138)	Ikke RCT, integret testing
Kleinvold 2006 (139)	Editorial comment, i Obstetrical and Gynecological Survey
Knippel 2007 (140)	Oversikt, ikke SR (tysk)
Lalor 2007 (141)	Kvalitativ studie, relasjon til omsorgsgiver/helsepersonell
Martinez-Zamora 2007 (142)	Falskt positive, enkeltstudie, litt på siden for våre spørsmål
Odibo 2006 (143)	Statistisk modellering
O’Leary 2006 (144)	KUB – retrospektiv
Palomaki 2007 (145)	Oversikt, ikke SR
Papageorghiou 2007 (146)	Oversikt, ikke SR
Reddy 2007 (147)	Oversikt, ikke SR
Rosen 2005 (148)	Oversikt, ikke SR
Rozenberg 2007 (149)	KUB – fransk
Schmidt 2007 (150)	Kohort – modellering
Schmidt 2007b (151)	Retrospektiv, KUB og mors alder
Senat 2007 (152)	Prognose økt nakkeoppklaring, normale kromosomer – fransk
Sheppard 2007 (153)	Oversikt, ikke SR
Skotko 2006 (154)	Letter
Smith-Bindman 2007 (155)	Trippeltest andre trimester
Sonek 2007 (156)	Oversikt, ikke SR
Sonek 2007b (157)	Editorial
Sritippayawan 2007 (158)	Ikke RCT
Malone 2006 (159)	Letter
Weisz 2006 (160)	Ikke rutinemessige us, selektert populasjon
Weisz 2007 (161)	Retrospektiv, myke markører og ”integrert test”
Weisz 2007b (162)	Integrert test
Westin 2006 (163)	Del av enkeltstudie som allerede er inkludert (NUPP-trial)

Vedlegg 6

TABELLER INKLUDERTE ARTIKLER

Tabell 1 Referanse	Ritchie K, Boynton J, Bradbury I et al. Routine ultrasound scanning before 24 weeks. Health Technology Assessment Report 5. 2004. Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland.
Problemstilling	Hva er den kliniske effekten av rutinemessig ultralyd i de første 24 uker av svangerskapet? Hva er kost-nytteeffekten av denne undersøkelsen? Spesifikke strategier vurderes: Screening i første trimester ("booking scan"), foster"viability", gestasjonsalder og flerlingesvangerskap Andre trimester screening for misdannelser ("anomaly scan") Første trimester screening for nakkeoppklaring (NT) supplert med hCG og PAPP-A blodprøve Andre trimester blodprøvescreening AFP og hCG ("double test") Trygghet ved ultralyd i klinisk praksis Kvinnenes erfaringer og holdninger Fødeinstitusjonenes praksis
Metode	Systematisk oversikt. Litteratur innhentet fra medisinske databaser. Søk etter primærstudier ble foretatt i september og desember 2002 i Medline, EMBASE, PreMedline og Cinahl. For randomiserte kontrollerte forsøk ble det søkt i Cochrane Central, Web of Science, mRCT, CORDIS, CRISP og Clinicaltrials.gov. Søkestrategi er oppgitt. Det ble også foretatt et omfattende søk etter sekundærlitteratur (mai 2002). Ekspert, brukerorganisasjoner, industrien og andre interessegrupper ble kontaktet. Det ble holdt fokusgrupper med gravide. Det ble utført en spørreundersøkelse blant fødeavdelinger i Skottland. Det ble gjort en kost-nytteanalyse.
Populasjon/Uvalg	Gravide før 24. svangerskapsuke.
Tiltak	Screening med ultralyd før 24. svangerskapsuke. Transabdominal eller transvaginal. Blodprøvescreening hCG og PAPP-A blodprøve, AFP.
Utfallsmål	Misdannelser/anomalier, trisomi 21, gestasjonsalder, morkakens plassering og flerlingesvangerskap.
Resultater	203 studier. Tidlig ultralyd bekrefter intrauterint svangerskap og ekskluderer ectopisk- og molar svangerskap. Ultralydscanning før uke 24 gir en sikrere terminfastsettelse (i 3,7 til 19 % av tilfellene) enn termin basert på siste menstruasjon. Det er ikke vist klinisk relevante forskjeller mellom terminfastsettelsen vha ultralyd i første eller andre trimester. Rutinemessig ultralyd før 26. sv sk uke finner flere tvillinger enn selektiv ultralyd. Ultralyd i første trimester avdekker monocote og dizygote tvillingsvangerskap, men det er ikke vist at dette har betydning for barnas overlevelse eller helse. Anencefali finnes som misdannelse ved ultralydundersøkelse i første trimester. Ultralydundersøkelse for anomalier har en sensitivitet på 5,8 til 85 % avhengig av flere faktorer, som definisjoner av anomalier, gestasjonsalder, antall ultralydundersøkelser og kyndighet hos personell som utfører undersøkelsen. Falskt positiv rater (FPR) er under 1 %. Screening for nakkeoppklaring indikerer kromosomavvik (observasjonsstudier og kohortestudier). Sensitivitet og spesifisitet øker ved å supplere med hCG og PAPP-A

blodprøve. Det er også en sammenheng mellom NT og strukturelle abnormaliteter for fostre med normal karyotype. Sensitiviteten til metoden varierer fra 18 til 65 % og FPR fra 0,3 til 6,2 % avhengig av hvor grensene settes for forøket NT. Flere av studiene ser kun på hjerterelaterte abnormaliteter. NT alene gir langt flere falske positive tester enn ved kombinasjon med blodprøver. Første trimester screening (10-13 uker) for trisomi 21 gir sensitivitet på 82 % og FPR på 5 % NT uke 12-13: 85 % sensitivitet (spesifisitet?), FPR 20 % (95 % KI 18,6 til 21,4) for kromosomfeil.

Andre trimester ultralyd bør ikke rutinemessig screene for myke markører for å vurdere risiko for kromosomfeil (tre HTA, én SR og tre observasjonsstudier). Det er ikke vist at ultralyd har skadelige biologiske effekter når den er brukt som screeningmetode i svangerskapet.

52 studier. Kvinner er gjennomgående positive til ultralydundersøkelse, men mangler også full forståelse for hva undersøkelsen innebærer og hvilke konsekvenser den kan få.

**Kommentarer/
Metodisk kvalitet**

Oppgitt og omfattende søkestrategi. Klare inklusjonskriterier. Det er uklart hvilke kriterier som lå til grunn for kvalitetsvurdering av inkluderte effektstudier. (vi kontaktet forfatterne). Kriterier for kvalitetsvurderinger er oppgitt i kapittelet om kvinnes erfaringer og holdninger. Rapporten baserer seg både på systematiske oversikter og på primærstudier.

Kost-nytte effekt og fødeinstitusjoners praksis rapporteres ikke her.

Rapporteringen for hver enkeltstudie var av middels kvalitet.

Rapporten var av middels metodisk kvalitet.

Tabell 2 Referanse	Hering J, Hanson M, Malik J og medarbeidere. Prenatal ultrasound as screening test. Technology assessment update. 2002
Problemstilling	Hensikten med rapporten var å oppdatere en rapport publisert i 1994 med primærstudier og systematiske oversikter publisert 1994 til 2001.
Metode	Oversikt.
Populasjon/Utvalg	Gravide
Tiltak	Studier hvor rutinemessig ultralyd blir brukt for å finne medfødte misdannelser, flerlingesvangerskap, avvik i fostervekst, placentaabnormiteter, gestasjonsalder og cervixlengde.
Utfallsmål	Helseeffekter, Bivirkninger
Resultater	Forfatteren inkluderte fire primærstudier (Geerts 1996, Crowther 1999, Eik-Nes 2000 og Kieler 1997), en "practice guideline" (ACOG 1997) og to Cochrane systematiske oversikter (Neilson 1998 og Bricker 1999). Sikkerhet/bivirkninger: Morbiditet. Ultralyd regnes for å være en trygg prosedyre. Risikoen ved rutinemessig ultralydundersøkelse er det som er assosiert med falskt positive og falsk negative funn. Mortalitet. Ingen har rapportert dødelighet som er assosiert med ultralyd. Nødvendig opplæring og erfaring hos helsepersonell. Sertifisering tilgjengelig for sonografer og ultralydklinikker. Hvor og hvem skal utføre prosedyren (f.eks volum, trenet oppfølgingsteam, lokaliteter, tilrettelagt oppfølging). Prosedyren kan utføres på alle nivåer i helsetjenesten såfremt trenet sonograf og utstyr er tilgjengelig. Ingen rapportert co-morbiditet. Potensiale for uriktig bruk av teknologi. Ingen rapporterte dette
Konklusjon	Oppdatert konklusjon: Selv om rutinemessig ultralyd er en trygg prosedyre er det risiko forbundet med falsk negative og falskt positive resultater. Konsekvensene på grunn av falskt positive og falsk negative resultater må være med i bedømmingen. Rutinemessig ultralyd før 24. svangerskapsuke er ikke vist å redusere perinatal mortalitet. Rutinemessig ultralyd senere i svangerskapet (etter 24. svangerskapsuke) er ikke vist å redusere perinatal mortalitet og morbiditet. Rutinemessig ultralyd før 24. svangerskapsuke kan være gunstig for vurdering av gestasjonsalder, induksjon av fødsel pga overtidig svangerskap, finne flerlingesvangerskap og tidligere påvisning av misdannelser. Tre prosent av alle barn er født med misdannelser og rutinemessig ultralyd finner ikke alle.
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Forfatterne oppga ikke søkestrategi. De kommenterte metodisk kvalitet på inkluderte studier. Evidensen er klassifisert og gradert. Middels kvalitet.

Tabell 3 Referanse	Hagenfeldt, K, et al. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm, SBU - Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik. 1998.
Problemstilling	Å vurdere det tilgjengelige vitenskapelige grunnlaget om den medisinske nytten av, og mulig risiko for mor og barn med rutinemessig ultralydundersøkelse, samt deres sosiale, økonomiske og etiske konsekvenser.
Metode	Health Technology Assessment (SBU-rapport)
Populasjon/Utvalg	Gravide
Tiltak	Ultralydundersøkelse for: Å fastsette graviditetslengde Diagnostikk av tvillinger Diagnostikk av placenta praevia Diagnostikk av intrauterin vekstretardasjon Diagnostikk av utviklingsavvik hos foster Finne foster med øket risiko for kromosomavvik. Psykologiske effekter av ultralydundersøkelser. Etiske aspekter ved rutinemessig ultralyddiagnostikk. Forfatterne vurderte også biologiske effekter og sikkerhetsaspekter ved bruk av ultralyd
Utfallsmål	Sykelighet og dødelighet hos barn, Overtidige svangerskap Misdannelser/utviklingsavvik hos barn
Resultater	Ingen vitenskapelige belegg for at ultralydundersøkelser medfører biologisk risiko for mor eller barn. Det er ikke vist at rutinemessig ultralyd i svangerskapet reduserer perinatal dødelighet eller sykelighet blant nyfødte. Ultralydundersøkelser gjør planlegging og håndtering av fødsler enklere, ved tidlig diagnostikk av flerlingesvangerskap, morkakens plassering og graviditetslengde. Færre fødsler igangsettes pga overtid. Flere utviklingsavvik oppdages. Rutinemessig ultralydundersøkelse er et tilbud som av mange gravide oppfattes som obligatorisk. Informasjon om konsekvenser og mulighet for å velge å avstå må forbedres. Det er behov for kontinuerlig videreutdanning for personell som utøver ultralydundersøkelser. På flere områder er det vitenskapelige grunnlaget tynt og det mangler god forskning. Blant annet om mer enn én ultralydundersøkelse har verdi.
Konklusjon	Forfatterne konkluderer med at fosterdiagnostikk bør være en del av det rutinemessige tilbudet til gravide. Rutinemessig ultralyd i svangerskapet reduserer ikke perinatal dødelighet eller sykelighet blant nyfødte.
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Middels kvalitet. Forfatterne skriver at det ble gjort en kvalitetsvurdering av studier og at de ble vurdert for relevans, men oppga ikke hvilke kriterier som ble brukt.

Tabell 4	Neilson JP. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy (Review). Cochrane report. 1998/2001
Referanse	
Problemstilling	Undersøke om rutinemessig bruk av ultralyd tidlig i svangerskapet kan påvirke diagnostiseringen av misdannelser, påvisningen av flerlinger, raten av kliniske intervensjoner og forekomsten av uheldige utfall sammenliknet med selektiv bruk av ultralyd.
Metode	Cochrane oversikt. Siste søk: juni 2001
Populasjon/Uvalg	Gravide kvinner tidlig i svangerskapet (<20 uker). Enkelte inkluderte studier ekskluderte kvinner med kjente risikofaktorer, mens andre inkluderte alle.
Tiltak	Ultralydundersøkelse tidlig i svangerskapet (<20 uker).
Utfallsmål	Terminering av svangerskapet, udiagnostiserte tvillinger, sykehusinnleggelse, induksjon av fødsel (post-term), apgar-score, fødselsvekt.
Resultater	Ni studier av generelt god kvalitet inkludert: Rutinemessig ultralydundersøkelser gir en tidligere identifisering av flerlingssvangerskap. Rutinemessig ultralyd reduserer raten av induerte fødsler post-termin. Det ble ikke funnet noen forskjeller i kliniske utfall som perinatal dødelighet. I studiene hvor ultralyd ble utført for å identifisere føtale abnormaliteter økte antallet avbrutte svangerskap. Rutinemessig ultralyd reduserer raten av induerte fødsler (post-termin) (OR 0,61, 95 % KI 0,52 til 0,96).
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Høy kvalitet.

Tabell 5	Harrington DJ, MacKenzie IZ, Thompson K, Fleminger M, Greenwood C. Does a first trimester dating scan using crown rump length measurement reduce the rate of induction of labour for prolonged pregnancy? An uncompleted randomised controlled trial of 463 women. BJOG 2006;113:171-176
Referanse	
Problemstilling	Hva er effekten av ultralydundersøkelse i første trimester (dating scan) på raten av induserte svangerskap pga overtid?
Metode	Randomisert, kontrollert studie (RCT)
Populasjon/Uvalg	463 gravide i Oxfordregionen i England. Kvinnene ble rekruttert til studien mellom februar 1999 og oktober 2001.
Tiltak	n=233. Terminfastsettelse vha Naegels regel (280 dager etter siste mens, avhengig av kvinnens syklus). Måling av "crown-rump" lengde (CRL) for terminfastsettelse i svangerskapsuke åtte til tolv. Undersøkelsen ble gjort abdominalt i all hovedsak, men også transvaginalt på indikasjon. Ultralydundersøkelse for grove anomalier i uke 20.
Kontrolltiltak	n=230. Terminfastsettelse vha Naegeles regel (280 dager etter siste mens, avhengig av kvinnens syklus). Ultralydundersøkelse for grove anomalier i uke 20.
Utfallsmål	Primærutfallsmål: Induksjonsraten på grunn av overtid (etter 41 svangerskapsuke). Sekundærutfallsmål: Intrauterin vekstreduksjon (IUGR), lav fødselsvekt.
Resultater	Estimert termindato (basert på Neagels regel) ble endret i 13 (5,7 %) av tilfellene i ultralydgruppen mot 2 (0,9 %) i kontrollgruppen. Det var ingen forskjell i induksjonsraten pga overtid mellom gruppene med 19/233 (8,2 %) i tiltaksgruppen og 17/230 (7,4 %) i kontrollgruppen (relativ risiko 1,10; 95 % konfidensintervall 0,59 til 2,07). Andelen av kvinner som fødte spontant var større i tiltaksgruppen (154/233 (66,5 %)) enn i kontrollgruppen (132/230 (57,4 %)). Induksjon av fødsel (alle årsaker) var større i kontrollgruppen 46 (20,0 %) versus tiltaksgruppen (34 (14,6 %)). Ingen av disse forskjellene nådde statistisk signifikant nivå. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene når det gjaldt forekomsten av instrumentelle forløsninger eller keisersnitt. Åtte (3,4 %) av kvinnene i kontrollgruppen hadde spørsmål om IUGR sammenliknet med 1,3 % i tiltaksgruppen. Lav fødselsvekt ble bekreftet i sju av åtte tilfeller i kontrollgruppen mot to av tre i tiltaksgruppen (P= 0,13)
Konklusjon	Selv om færre kvinner enn planlagt ble rekruttert til studien konkluderer forfatterne med at det ikke er vist at terminfastsettelse vha ultralyd i første trimester reduserer andelen av induksjoner i svangerskapet pga overtid.
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Det ble gjort en styrkeberegning som konkluderte med at det burde være 400 kvinner i hver arm for å kunne vise en reduksjon fra 10 til 5 % i induksjonsrate ved bruk av ultralydundersøkelse i første trimester. Studien ble avbrutt da det totalt var rekruttert 463 kvinner. Resultatene må tolkes med forsiktighet fordi studien har lav styrke i forhold til utfallene som er målt. Høy til middels metodisk kvalitet.

Tabell 6 Referanse	Bennett KA, Crane JM, O'Shea P, Lacelle J, Hutchens D, Copel JA. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: A randomized controlled trial. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004;190:1077-81
Problemstilling	Vil rutinemessig ultralydundersøkelse i første trimester på en lavrisikopopulasjon føre til reduksjon i antall fødsler som blir induisert pga overtid?
Metode	Randomisert, kontrollert studie
Populasjon/Uvalg	218 kvinner, generell lav-risikopopulasjon. Canada 1999 til 2002.
Tiltak	Måling av "crown-rump" lengde (CRL) i første trimester for å fastsette gestasjonsalder (uke 8 til 12) (n=104)
Kontrolltiltak	Ultralydundersøkelse ved biometrimålinger i andre trimester (uke 19) (n=92)
Utfallsmål	Induksjon på grunn av overtidig svangerskap
Resultater	Fem kvinner (4,8 %) i tiltaksgruppen fikk fødselen induisert pga overtid mot tolv (13 %) i kontrollgruppen ($p=0,04$, Relativ risk 0,37, 95 % konfidensintervall 0,14 til 0,96). 41,3 % av kvinnene i tiltaksgruppen fikk flyttet terminen mot 10,9 % i kontrollgruppen. Andelen gravide som ble diagnostisert overtidig >41. svangerskapsuke (>287 dager) var færre i tiltaksgruppen enn i kontrollgruppen (6,7 % versus 16,3 %, $p=0,03$, RR 0,41, 95%KI 0,18 til 0,94, relativ risikoreduksjon 63 %). Det var ingen forskjell i neonatale utfall mellom gruppene.
Konklusjon	Første trimester screening for fastsetting av termin førte til en reduksjon i forekomsten av fødsler som ble induisert på grunn av overtid.
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Induksjon av fødsel ble tilbudt etter 41 svangerskapsuker. Forfatterne gjorde styrkeberegning og estimerte at de trengte 272 kvinner for å vise en 50 % reduksjon i induksjonsraten. Rekruttering til studien ble stoppet etter at lokale myndigheter anbefalte å tilby KUB (serumscreening pluss ultralyd) til alle kvinner som ønsket det, i første trimester. Intention-to-treat analyse, 22 kvinner lost to follow up, ble gjort rede for, men ikke analysert i datamateriale. Forfatterne konkluderer med at de fant signifikant forskjell mellom gruppene til tross for at studien hadde for lav styrke. Forfatterne diskuterer ikke at det da også kan være en type II feil. Høy til middels metodisk kvalitet.

Tabell 7 Referanse	Saltvedt S, Almström H, Kublickas M et al. Ultrasound dating at 12-14 or 15-20 weeks of gestation? A prospective cross-validation of established dating formulae in a population of <i>in-vitro</i> fertilized pregnancies randomized to early or late dating scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24: 42-50
Problemstilling	Hensikten med studien var å fastsette presisjonen for ulike "dating formulae" for å fastsette gestasjonsalder ved 12 til 14 og 15 til 20 uker.
Metode	Randomisert studie
Populasjon/Uvalg	Delstudie av "NUPP Study" hvor 40 000 kvinner ble randomisert til tidlig eller sen ultralydundersøkelse (mars 1999 til oktober 2002). Fase 1: Studiepopulasjonen bestod av 363 kvinner som var gravide vha IVF. Fase 2: 4197 kvinner (september 1999 til mai 2000)
Tiltak	Fase 1 (IVF): Tidlig ultralyd uke 12-14 (n=169) eller sen ultralyd uke 15-20 (n=194) basert på dagen for "oocyte retrieval". Fase 2 (normalpopulasjon): Tidlig ultralyd uke 12-14 (n=2070) eller sen ultralyd uke 15-20 (n=2127) basert på dagen for kvinnens siste menstruasjon. Gestasjonsalder etter "oocyte retrieval" ble vurdert å være sann gestasjonsalder. Gestasjonsalder ble estimert ved BPD (Persson og Weldner) i uke 12 til 14. For uke 15 til 20 ble BPD/FL (Persson og Weldner)
Utfallsmål	Estimert termin dato var 280 fullgåtte dager graviditet. Prematur fødsel ble definert som spontan fødsel ≤ 258 dager dividert på totale antall svangerskap med spontane fødsler. Overtidige svangerskap ble definert som antall spontane fødsler ≥ 294 dager dividert med totale antall svangerskap med spontan start på fødsel.
Resultater	<i>IVF-populasjonen:</i> Ultralydundersøkelse i uke 12 til 14 underestimerte terminen med tre dager i gjennomsnitt og med ca én dag når terminfastsettelsen ble gjort i uke 15 til 20. Standardavviket var ca to dager i tidlig gruppe og tre dager i sen gruppe. Det var ingen forskjell mellom de som ble screenet tidlig eller sent når det gjaldt forekomsten av premature (5,7%) eller overtidige (5,7%) svangerskap. <i>Normalpopulasjonen:</i> Metodene til Persson og Weldner ga riktig termin ved 15-20 uke, men underestimerte gestasjonsalder i uke 12 til 14. Overtidige svangerskap var ca 6 %.
Konklusjon	Det er ikke klinisk relevante forskjeller mellom grupper som får termin fastsatt ved hjelp av ultralyd i første eller andre trimester når det gjelder spontane fødsler som er premature, til termin eller overtidige. Forfatterne foreslår at estimert svangerskapslengde bør settes til 281 eller 282 i stedet for 280 dager. De konkluderer også med at tidlig terminfastsettelse er gjenstand for færre tilfeldige feil (én dag, 2 vs. 3 dager, $P < 0,0005$).
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Høy til middels metodisk kvalitet.

Tabell 8	Nilsson K, Alton V, Axelsson O et al. Metoder för tidig fosterdiagnostik, en systematisk
Referanse	litteraturoversikt. SBU 2006.
Problemstilling	Hvilken diagnostisk treffsikkerhet har de metoder som brukes ved tidlig fosterdiagnostikk for å påvise kromosomavvik respektiv strukturelle utviklingsavvik? Hvilken risiko er dokumentert med de brukte metodene? Hvilken kunnskap finnes om kostnadseffektivitet? Hvilke etiske betraktninger bør gjøres? Hvilken kunnskap finnes når det gjelder hvordan informasjon som gis foreldre bør utformes? Hvilken kunnskap finnes når det gjelder de psykologiske aspekter ved å gjennomgå undersøkelsene?
Metode	Systematisk oversikt
Populasjon/Utvalg	Søk etter studier Medline opp til februar 2006. Cochrane Library opp til desember 2005. "Nuchal translucency"/nakkeoppklaring (NT) måling: 16 prospektive kohorter av høy eller moderat kvalitet. NT pluss mors alder for å vurdere risiko: 1 RCT, 20 prospektive kohorter av høy eller moderat kvalitet.
Tiltak	• Ultralydundersøkelse mtp nakkeoppklaring, neseben, i første trimester • Doppler ultralydundersøkelse tidlig i svangerskapet • Ultralydmarkører i andre trimester • Serumscreening i andre trimester • Kombinert test i første trimester (nakkeoppklaring, PAPP-A, fritt β-hCG) • Ultralyd for å finne strukturelle utviklingsavvik • Ultralyd for å finne medfødt hjertefeil • Tredimensjonal ultralyd
Utfallsmål	• Klinisk effekt av tiltakene • Sikkerhetsaspekter • Psykologiske aspekter • Etikk og helseøkonomi
Resultater	• Screening med nakkeoppklaring er mer effektivt enn screening basert på kvinnens alder for å finne Down's syndrom ved at forholdet mellom andelen positive testresultat og sensitiviteten er bedre. • Avvikende dopplerfunn er forenelig med økt forekomst av kromosomfeil og/eller hjertefeil. Det finnes ikke tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon for å anvende dopplerundersøkelse som en del av primærscreening for kromosomfeil. • Visse ultralydmarkører (nakkeoppklaring, ekogent hjertefokus, hyperekogen tarm, kort overarmsben, kort lårben) er assosiert med Down's syndrom. Forekomsten av Plexus koroideucyster er assosiert med trisomi 18. • Kvadrupeltest sammen med mors alder er den mest effektive screeningstrategi for Down's syndrom i andre trimester og mer effektiv enn nåværende praksis i Sverige som kun er basert på mors alder. • Kombinert test i første trimester har en høyere sensitivitet for Down's syndrom enn kun for nakkeoppklaring, med samme andel falskt positive testresultat. • Sensitiviteten for å finne misdannelser er muligens mindre ved ultralydundersøkelse ved 12. uke enn ved 18. uke, men den vitenskapelige dokumentasjonen er utilstrekkelig for å trekke en sikker konklusjon. • Sannsynligvis oppdages færre hjertefeil ved rutineundersøkelse i uke 12 enn i uke 18. Nakkeoppklaring har lav sensitivitet for hjertefeil. Sensitivitet 9 til 29%, 14 til 36%, avhengig av testpositivfrekvens. • Hittil er tredimensjonal ultralyd ikke vist å være anvendbar for screening for kromosomfeil eller føtale utviklingsavvik. 3D(og 4D)-ultralydteknikk er fortsatt under utvikling, det mangler systematiske prospektive studier. • For sikkerhetsaspekter, psykologiske og helseøkonomiske aspekter se kap 3.3.1, 3.4 og 3.5 i SBU-rapport. For kvalitetssikring (bl a krav til personell) se kap 3.6.
Konklusjon	Alle metoder som brukes for å bedømme sannsynligheten for at et foster har Down's syndrom som er vurdert i rapporten og som er studert i klinisk praksis (nakkeoppklaring, serumundersøkelser i andre trimester og kombinert test) gir bedre avveining mellom andelen prenatalt identifiserte tilfeller og andelen falskt positive testresultat enn sannsynlighetsberegning basert på mors alder. Det innebærer at færre fostervann- eller morkakeprøver behøver utføres per prenatalt påvist tilfelle av Down's syndrom dersom disse metoder anvendes sammenliknet med om kun mors alder brukes som kriterium for fostervanns- eller morkakeprøve.
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Søk kun i to databaser. Klare inklusjons- og eksklusjonskriterier. Høy metodisk kvalitet.

Tabell 9 Referanse	Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis J. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1330-5.
Problemstilling	Hensikten med studien var å evaluere verdien av å screene for forstørret NT i første trimester i den hensikt å finne alvorlige hjertefeil hos fosteret.
Metode	Meta-analyse
Populasjon/Utvalg	Forfatterne søkte etter studier i MEDLINE og EMBASE (opp til juni 2002). De inkluderte åtte studier med totalt 58 492 graviditeter.
Tiltak	NT- måling ved hjelp av ultralyd i første trimester. 95th percentile (2,2 til 2,8 mm) "low threshold", 99th percentile (3,5 mm) "high threshold".
Utfallsmål	Prevalens og "likelihood ratio (LR)" .
Resultater	Prevalensen av hjertefeil (CHD) varierte, 0,2 % til 0,4 % I seks studier og 0,9 % til 1,0 % i to studier. For alle åtte studier var antall barn med hjertefeil 162 av 58 492 (0,28 %). For seks studier med data for "High-threshold" analyse var prevalensen også 0,28 % (139 av 49 804). "By random effects calculations, the independent weighted sensitivity and specificity were 37% (95% KI 25% til 51%) and 96,6% (95% KI 95,1% til 97,6%) for the low-threshold analysis and 31% (95% KI, 18% til 49%) og 98,7% (95% KI, 98,1% til 99,2%) for the high-threshold analysis". "The random effects estimates corresponded to an LR+ of 11 and an LR- of 0,65 for the low-threshold analysis and an LR+ of 24 and an LR- of 0,70 for the high threshold analysis. The LR+ values suggest that the positive predictive value in a population with a 0,28% prevalence of CHD is approximately 3% and 6%, respectively, for low- and high-threshold calculations."
Konklusjon	NT screening i første trimester avdekker ca 30 % av fostre med hjertefeil. De fleste fostre med økt NT har normale hjerter, 1 av 33 foster henvist til videre diagnostikk fikk CHD diagnose.
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Middels metodisk kvalitet. Det var signifikant heterogenitet studiene i mellom.

Tabell 10 Referanse	Bricker L, Neilson JP. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks gestation). Cochrane Library of Systematic Reviews 2000.
Problemstilling	Hensikten med oversikten var å vurdere effekten av rutinemessig ultralyd (> 24 svangerskapsuker) på fødselspraksis og på fødselsutfall.
Metode	Systematisk oversikt
Populasjon/Utvalg	Sju kontrollerte studier. 25 036 kvinner totalt, studiene er utført i Norge, Skottland, New Zealand, Australia, USA og England. Søk etter studier 1999.
Tiltak	Rutinemessig ultralyd i siste trimester for å vurdere ett eller flere av følgende: Fosterstørrelse, fostervannsmengde, placentas plassering, placentagradering, føtal anatomi, føtal presentasjon.
Utfallsmål	Blant annet • Induksjon av fødsel • Keisersnitt • Mortalitet • For tidlig fødsel (< 34. uke) • Nevrologisk utvikling ved to års alder • Psykiske effekter hos mor • Overtidig svangerskap • Fødselsvekt < 5te percentil • Moderat neonatal morbiditet • Perinatal mortalitet hos tvillinger
Resultater	Kvinner i screeninggruppen hadde mindre sjanse for å få flere ultralydundersøkelser (OR 0,70 95 % KI 0,57 til 0,81). Det var ingen forskjell mellom gruppene når det gjaldt innleggelse neonatale utfall eller obstetriske intervensjoner. "Placental grading" i tillegg til undersøkelse i tredje trimester var assosiert med signifikant reduksjon i dødfødsler (én studie) OR 0,13, 95 % KI 0,04 til 0,50. Det mangler data om langtidsvirkninger og mors psykiske helse.
Konklusjon	Rutinemessig ultralydundersøkelse i tredje trimester er ikke vist å gi bedre utfall enn ikke screening på mors og barns helse. "Placental grading" samtidig med ultralydundersøkelse viste reduksjon i dødfødsler i én studie. Denne undersøkelsen kan ha verdi, men bør reproduseres i en annen studie.
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Systematisk oversikt av høy metodisk kvalitet. NB: er trukket fra Cochrane Library (august 2007) fordi den mangler oppdatering

Tabell 11 Referanse	Coomarasamy A, Connock M, Thornton J, Khan KS. Accuracy of ultrasound biometry in the prediction of macrosomia: a systematic quantitative review. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2005;112:1461-1466.
Problemstilling	Hensikten med oversikten var å bestemme presisjonen av estimert føtal vekt (EFW) ved hjelp av ultralyd og abdominalomfang (AC) for å predikere makrosomi.
Metode	Systematisk oversikt
Populasjon/Uvalg	Søk i flere databaser opp til 2003 (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, SCISEARCH), samt referanselister til primærstudier og oversikter. (prospektive studier, kasus-kontrollstudier ekskludert).
Tiltak	Måling av EFW og AC. Presisjon evaluert i forhold til fødselsvekt som referansestandard.
Utfallsmål	Fødselsvekt Test terskel for makrosomi (4000 gram, 4500 gram eller >90 percentil for EFW, og >36 cm eller >90 percentil for AC). Summary ROC for prediksjonsverdi. Likelihood ratios.
Resultater	Forfatterne inkluderte 36 studier, 63 tester (51 presisjon ved EFW, 12 presisjon ved AC). "The sROC area for EFW was not different from the area for fetal AC (0,87 vs 0,85, $p=0,91$)". "The pooled LR+ for ultrasound EFW over 4000 g to predict actual birthweight of over 4000 g was 5,7 (4,3 to 7,6) by Hadlock's formula, with a respective LR- of 0,48 (0,38-0,60)". "The pooled LR for positive and negative tests of an AC over 36 cm to predict a birthweight over 4000 g were 6,9 (5,2 to 9,0) and 0,37 (0,30 to 0,45), respectively". Metaregresjon viste at presisjonen ikke var påvirket av risikokategori, gestasjonsalder i testøyeblikk, "scan-to-delivery interval", studiekvalitet eller "adequacy of test description". Presisjonen var lik for EFW-måling og AC-måling.
Konklusjon	"A positive test result was found to be more accurate for ruling in macrosomia than a negative test result for ruling it out". "Because normal and abnormal ultrasounds are likely to be inaccurate in many cases, over-reliance on them to guide clinical practice should be avoided".
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Systematisk oversikt av høy metodisk kvalitet. Klinisk heterogenitet studiene imellom.

Tabell 12 Referanse	Nassar N, Roberts CL, Cameron CA et al. Diagnostic accuracy of clinical examination for detection of non-cephalic presentation in late pregnancy: cross sectional analytic study. BMJ 2006;333:578-80.
Problemstilling	Hensikten med studien var å vurdere den diagnostiske presisjon for å bestemme føtalt leie sent i svangerskapet.
Metode	Diagnostisk test
Populasjon/Utvalg	1633 kvinner med ett barn i magen (uke 35 til 37). Sydney, Australia. Tertiærsvykehus.
Tiltak	Fosterleie vurdert med palpasjon av jordmor, lege (under utdanning eller spesialist). Påfølgende ultralyd for å bekrefte funn.
Utfallsmål	Sensitivitet, spesifisitet og positiv og negativ prediktiv verdi av klinisk undersøkelse sammenliknet med ultralydundersøkelse.
Resultater	Ultralydundersøkelsen identifiserte avvik fra hodeleie i 130 (8 %) av svangerskapene, det var 103 (6,3 %) seteleie og 27 (1,7 %) tverrleie. Sensitivitet ved klinisk undersøkelse for å finne avvik fra hodeleie var 70 % (95 % KI 62 % til 78 %) og spesifisitet var 95 % (94 % til 96 %). Positiv prediktiv verdi var 55 % og 97 %.
Konklusjon	Forfatterne konkluderer med at klinisk undersøkelse ikke er sensitiv nok for å finne og intervenere ved avvik fra hodeleie.
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Middels metodisk kvalitet

Tabell 13 Referanse	Sylvan K, Ryding EL, Rydhström. Routine ultrasound screening in the third trimester: a population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand 2005;84:1154-1158
Problemstilling	Hensikten med studien var å vurdere effekten av rutinemessig ultralydundersøkelse i tredje trimester på perinatal eller neonatal mortalitet, på prevalensen av vekstretardasjon ("small for gestational age infants (SGA)) og lav Apgar skår.
Metode	Observasjonsstudie, data fra det svenske fødselsregisteret.
Populasjon/Uvalg	Data fra to universitetsklinikker som bruker rutinemessig ultralydundersøkelse i tredje trimester sammenliknet med sju sykehus som ikke screener. Fødsler mellom 1985 og 1996 ble inkludert. Det var 56 371 svangerskap som var screenet i tredje trimester og data fra 153 355 svangerskap uten screening.
Tiltak	Ultralydundersøkelse i tredje trimester (33-34 uker).
Utfallsmål	Insidensen av SGA (< -3 SD fra mean), perinatale komplikasjoner som keisersnitt, instrumentelle forløsninger, perinatal og neonatal mortalitet.
Resultater	Det var ingen signifikant forskjell i prevalens av SGA (< -3 SD fra gjennomsnitt), perinatale komplikasjoner eller perinatal eller neonatal mortalitet for kvinner som ble screenet eller ikke screenet med ultralyd i tredje trimester.
Konklusjon	Som supplement til tidligere randomiserte forsøk, ser det ikke ut til at rutinemessig ultralydundersøkelse i tredje trimester i en uselektet populasjon fører til redusert perinatal eller neonatal mortalitet eller morbiditet, målt som Apgar skår eller SGA.
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Noen sentre i Sverige tilbyr ultralydundersøkelse i tredje trimester for å finne SGA. Høy metodisk kvalitet

Tabell 14	Bricker L, Neilson JP. Routine Doppler ultrasound in pregnancy.
Referanse	Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2.
Problemstilling	Hensikten med oversikten er å vurdere effekten av rutinemessig Doppler ultralydundersøkelse blant uselekterte og lavrisikogravide.
Metode	Systematisk oversikt
Populasjon/Uvalg	Fem studier med 14 338 kvinner. Studiene er publisert i tidsrommet 1992 til 1997 og er fra Storbritannia, Frankrike og Australia. Søk september 1999.
Tiltak	Rutinemessig Doppler ultralydundersøkelse (sirkulasjon i navlesnor og/eller "uterin sirkulasjon" i svangerskapet på uselektert befolkningsgruppe.)
Utfallsmål	Perinatale utfall som gestasjonsalder ved fødsel, lav fødselsvekt, behov for recusering, overflytting til barneavdeling og perinatal død. Funn av svangerskapskomplikasjoner som pre-eklamsi eller vekstretardasjon. Obstetriske intervensjoner. Maternelle utfall som psykologiske effekter.
Resultater	Bruk av rutinemessig Doppler på lavrisikosvangerskap førte ikke til flere intervensjoner i svangerskapet, til flere obstetriske eller neonatale intervensjoner. Det var heller ingen forskjell blant de som fikk og de som ikke fikk Doppler undersøkelse når det gjaldt perinatal mortalitet. Ingen studier vurderte mors psykiske helse eller reaksjoner.
Konklusjon	Doppler ultralydundersøkelse i uselekterte populasjoner ser ikke ut til å gi positive helseeffekter for mor eller barn. Framtidige studier bør ha nok styrke til å kunne avdekke ev små endringer i perinatale utfall.
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Søket etter studier gjort i 1999. Oversikten er ikke oppdatert, og den ble trukket fra Cochrane Library august 2007. Høy metodisk kvalitet.

Tabell 15 Referanse	Papageorgiou AT, Yu CKH, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2002;12:78-88
Problemstilling	For gravide i en uselektet populasjon, hva er effekten av Doppler ultralyd i andre trimester på å finne risikosvangerskap forbundet med morkakesvikt?
Metode	Oversiktsartikkel
Populasjon/Uvalg	Femten studier publisert i tiden: 1990 til 2001.
Tiltak	Doppler ultralydundersøkelse for blodgjennomstrømming i navlesnor og placenta i andre trimester (uke 16 til 24).
Utfallsmål	Likelihood ratios for pre-eklamsi, vekstretardasjon og perinatal død.
Resultater	Det var ikke sammenfallende resultater fra inkluderte studier. Men resultatene tyder på at økt motstand ("increased impedance to flow") er assosiert med økt risiko for utvikling av pre-eklamsi, vekstretardasjon og perinatal død. Kvinner med normal blodgjennomstrømming hadde mindre risiko for å utvikle komplikasjoner relatert til morkakesvikt.
Konklusjon	Økt motstand i for blodgjennomstrømming i uterinarterier i andre trimester kan identifisere ca 40 % av dem som utvikler pre-eklamsi og ca 20 % av dem som vil utvikle vekstretardasjon senere i svangerskapet.
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Oversikstartikkel av moderat til mangelfull kvalitet. Uklart om vi kan stole på resultatene.

Tabell 16 Referanse	Green JM, Hewison J, Bekker HL et al. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. Health Technology Assessment 2004; Vol 8: No 33.
Problemstilling	Hensikten med oversikten var å besvare fem spørsmål om kunnskap, angst, faktorer assosiert med å delta eller ikke delta i screeningprogrammer og langtidsekvele ved falsk-positiv, sann-positiv og sann-negative funn. Hvordan oppleves screeningprogrammer av mottakerne (ikke giverne)? Innhente mer kunnskap om psykososiale aspekter ved screeningprogrammer "How well informed are screening programme participants and what factors are associated with different levels of knowledge/understanding? What are the aspects of screening programmes that are associated with high/low levels of anxiety? What do we know about other emotional aspects of screening, such as fetal attachment? What factors are associated with participation/ non-participation in screening programmes? What do we know about the long-term sequele of false-positive results, false-negative results, true-positive results and true-negative results?"
Metode	Systematisk oversikt
Populasjon/Utvalg	Søk gjort i 2001. Fem databaser, handsøk i to tidsskrift og forsøk på å finne upublisert materiale. Studier med flere typer forskningsmetodikk (kliniske studier og observasjonsstudier).
Tiltak	Alle typer generelle screeningprogrammer rettet mot gravide eller nyfødte. Ekskludert: Ultralydundersøkelse for anomalier (untatt screening for kromosomanomalier).
Utfallsmål	Informasjon direkte fra gravide/partnere eller foreldre på psykososiale aspekter ved genetisk screening.
Resultater	Hundreogseks studier ble inkludert, 78 omhandlet screening i svangerskapet mens 28 handlet om nyfødtscreening. Det var mangelfullt kunnskapsnivå for å kunne gjøre informerte valg selv om brosjyrer og video hadde noe positiv effekt. Studier som oppnådde økt kunnskapsnivå fant ikke økning i angstnivå. Angstnivå øker klart hos kvinner som mottar positive screeningresultater. Angstnivå faller dersom re-testing ikke bekrefter det positive funnet, men kvinner som er i falsk-positivgruppen er mer engstelige enn andre resten av svangerskapet. En minoritet (ca 30 %) av kvinner som er screen-positive angrep på at de tok testen.
Konklusjon	Det ble funnet mangelfulle rutiner når det gjaldt å innhente informert samtykke. Mangelfull håndtering av falsk-positive funn, mangelfull håndtering av partner (særlig for screening av "bærere"). Det trengs mer kunnskap om genetisk screening for nye grupper (unge kvinner, minoritetsgrupper, nye målgrupper for ultralydundersøkelse).
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Systematisk oversikt av høy metodisk kvalitet. Hovedfokus ligger noe utenfor vår rapporters spørsmål. Kapittel 4 og 5 handler om screening i svangerskapet for Downs syndrom.

Tabell 17 Referanse	Öhman SG, Saltvedt S, Grunewald C, Waldenström 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;83:634-640.
Problemstilling	Hensikten med studien var å evaluere effekten av ultralydundersøkelse for Downs syndrom på kvinners angst, midt i svangerskapet og to måneder etter fødsel.
Metode	Randomisert, kontrollert studie
Populasjon/Uvalg	2026 kvinner, Sverige. Mars 1999 til November 2002.
Tiltak	Intervensjonsgruppe: ultralydundersøkelse i uke 12 til 14, inkludert risikovurdering for Downs syndrom. Kontrollgruppe: Rutinemessig ultralyd i uke 15 til 20.
Utfallsmål	Kvinnernes angstnivå målt ved baseline, ved 24 uker og to måneder etter fødsel. Målingene ble gjort vha State-Trait Anxiety Inventory (STAI), The Cambridge Worry Scale (CWS) og Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS).
Resultater	Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene når det gjaldt kvinnernes bekymringer om barnets helse, angst eller depressive symptomer i svangerskapet eller to måneder etter fødsel. Kvinnernes bekymring om at noe var galt med barnet falt fra baseline (39, 1 % versus 36 %) til midt i svangerskapet (29,2 % versus 27,8 %), og tilslutt to måneder etter fødsel (5,2 % versus 6,6 %).
Konklusjon	Screening tidlig i svangerskapet medførte ikke mer angst eller bekymring om barnets helse midt i svangerskapet eller to måneder etter fødsel enn for kvinner som fikk tilbud om rutinemessig ultralyd.
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Studie av middels metodisk kvalitet.

Tabell 18	Müller MA, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Women's opinions on the offer and use of nuchal translucency screening for Down syndrome. Prenat Diagn 2006;26:105-111.
Referanse	
Problemstilling	Hensikten med studien var å undersøke kvinners holdninger til tilbud om og bruk/ ikke bruk av nuchal translucency (NT) screening for Down syndrom i første trimester i et land hvor screening ikke er et rutinemessig tilbud for kvinner under 36 år.
Metode	Et eksperimentelt NT-screeningprogram med spørreskjemaundersøkelser
Populasjon/Uvalg	Nederland, utvalg av en kohort (n=6000) med gravide som hadde sin første kontroll i en av tolv jordmorpraksiser juni 1999 til januar 2001.
Tiltak	NT-screening ble tilbudt i tolv jordmorpraksiser. Kvinnene ble også invitert til å delta i en spørreundersøkelse (to før uke 14, en i uke 20 og en etter fødsel).
Utfallsmål	Kvinnenes kunnskap og forståelse av screeningtester i svangerskapet, holdninger til screeningtilbud, opplevd frihet til å velge, tilfredshet med informasjon gitt, endringer i holdninger over tid.
Resultater	750 spørreskjema ble delt ut før første visitt. 611 (79 %) ble returnert. 462 kvinner besvarte fire spørreskjema. Fem prosent av kvinnene var >36 år, 43 % < 30 år. Fjorten prosent av kvinnene valgte å ta NT-testen. Kvinner som takket nei til screening hadde høyere utdannelse enn de som ikke takket nei (46 versus 31 %). Åttiseks prosent takket ja til NT-screening. Sytti prosent hadde tidligere kjennskap til NT-screening og 92 % vurderte at informasjonen de fikk før screening var klar og tilstrekkelig. Trettini prosent av kvinnene følte seg urolig i noe grad etter å ha fått informasjon, men bare 3 % ville foretrekke å ikke ha blitt informert i det hele tatt. Nitti prosent av kvinnene (inkludert 68 % av dem som takket nei til testen) var enige i at informasjon om Down syndrom screening burde gis til alle kvinner og de følte seg kompetente i å avgjøre om de skulle screenes eller ikke.
Konklusjon	Når NT-screening blir tilbudt som en ny screeningstrategi blir konseptet forstått og akseptert av gravide. Hovedvekten av kvinner, inkludert de som takker nei til tilbudet ønsker at screeningen blir del av standard tilbud.
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Studie utført i land som på mange måter er overførbar til Norge (tilbyr ikke rutinemessig NT-screening til gravide < 36 år, tilbyr ikke rutinemessig serumscreening). Middels til lav metodisk kvalitet.

Tabell 19 Referanse	Ekelin M, Crang-Svalenius E, Dykes AK. A qualitative study of mothers' and fathers' experiences of routine ultrasound examination in Sweden. Midwifery 2004;20:335-344.
Problemstilling	Hensikten med studien var å utdype (konseptualisere) mødre og fedres tanker og følelser før, under og etter rutinemessig ultralyd i svangerskapets andre trimester.
Metode	Kvalitativ studie, "grounded theory".
Populasjon/Uvalg	To til fire uker etter ultralysscreening i andre trimester ble 22 gravide og 22 fedre intervjuet i sine hjem.
Hendelse	Rutinemessig ultralyd i uke 16 til 20, utført av jordmor
Resultater	Ingen av informantene hadde vært i tvil om de skulle delta i ultralydundersøkelsen eller ikke. Noen trodde det var obligatorisk. Foreldrene hadde forventinger om å få vite at barnet levde og at det så frisk ut. Hovedkategorier identifisert av parene: • Bekrefte og se at det var liv • "The evident option" dersom noe var galt • Overveldende følelser ved å se liv • Bli en familie Faktorer som påvirker foreldrenes opplevelse: • Informasjon • Hvordan de ble behandlet av jordmor
Konklusjon	Forfatterens konklusjon: Ultralydundersøkelsen blir mottatt som en bekreftelse om nytt liv og er en svært viktig milepæl for begge foreldre. Hvordan foreldrene opplever undersøkelsen er svært avhengig av hvordan de blir behandlet av personen (jordmor) som foretar ultralydundersøkelsen og hvordan informasjon blir gitt. Sentralt er at det blir avsatt nok tid til undersøkelsen og at informasjon om undersøkelsen blir gitt på forhånd. Når ev nye former for fosterdiagnostikk blir introdusert i fremtiden bør man være klar over at disse kan ugjenkallelig bli akseptert/forventet av foreldrene som ønsker bekreftelse av liv.
Kommentarer/ Metodisk kvalitet	Bare svensktalende par ble rekruttert til studien. Høy metodisk kvalitet.

Vedlegg 7

KOMPETANSEKRAV

Helsedirektoratet ba i sin bestilling om at vi skulle vurdere kompetansekravet til helsepersonell som utfører ultralydundersøkelser i svangerskapet. Vi gjorde ikke eget søk etter studier som vurderer kompetansekraav for helsepersonell som utfører ultralydundersøkelse. Derimot har vi kort oppsummert kunnskap om kompetansekraav og opplæring der dette er omhandlet i artikler vi fant.

- Hvem utfører ultralydundersøkelse i identifiserte studier?
- Hvor foregår ultralydundersøkelse i identifiserte studier?
- Er kompetansekraav beskrevet, og hvis ja, hva er disse kompetansekraavene?

Vi har tatt med sju artikler (5;11;12;96;114-116).

Referanse	Metode	Hvem	Hvor	Kompetansekraav
Nilsson 2006 (5)	HTA-rapport Kap 3.6 Kvalitetssikring Generell ultralydundersøkelse	Spesialister i gynekologi og obstetikk Spesialutdannede jordmødre	Spesialisthelsetjenesten	Utdannelseskraav, tilstrekkelig antall undersøkelser per undersøker. Sertifisering av operatør for kompliserte undersøkelser som måling av nakkeoppklaring.
Hagenfeldt 1998 (12)	HTA-rapport Kapittel 17 "Utbilding i ultraljuddiagnostik" Generell	Spesialister i gynekologi og obstetikk Spesialutdannede Jordmødre	Spesialisthelsetjenesten	Ingen kraav til formell "ultralydsertifisering" i Sverige. Gynekologer på kvinneklunker skal ha kurs i

	ultralydundersøkelse			ultralyddiagnostikk (tilbud via SFOG8). Jordmødre tar videreutdanning via Riksforbundet for ultraljuddiagnostikk (RUD).
Sharland 2004 (114)	Screening for hjertefeil	Sonografer Spesialister i gynekologi og obstetikk.	Høyrisikogravide: tertiær sentre Normalpopulasjon: "obstetric scanning centers"	Behov for "widespread teaching and training".
Wald 2003 (115)	HTA SURUSS-study Screening for Downs syndrom i første og andre trimester	Sonografer med spesiell opplæring i nakkeoppklaringsmåling (NT). De brukte 20 minutter på NT-måling.	Fødeavdelinger, Østerrike og England (114)	"The effect of the ultrasound machine was statistically independent of the experience of the sonographers and study reiod".
Brigatti 2004 (96)	Screening for kromosomavvik i første trimester	"NT ultrasound is extremely operator dependent"		"Appropriate training, adherence to standard and reproducible technique, and experience are key to the success of NT ultrasound as reliable screening tool".
Hering 2002 (11)	Hta- Update Ultralydundersøkelse i svangerskapet		Standard: "The procedure could be done in any health care facility provided trained sonographers and equipment were available"	Standard: "Certification of sonographers and ultrasound laboratories is available"
Wapner 2005 (116)	The BUN study, screening i første trimester	Sonografer med spesiell opplæring	Prenatal diagnostiske sentre i USA og Canada	FMFs standard (London). En dags didaktisk kursing, 50 ultralydundersøkelser. Evaluering av tre videoopptak av undersøkelse.

Tabell 4 Kompetansekrav helsepersonell, systematiske oversikter og enkeltstudier

⁸ Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi

Screening for nakkeoppklaring

Nilsson og medarbeidere anga kvalitetskrav til institusjoner som tilbyr screening for nakkeoppklaring. Det stilles tekniske krav til ultralydapparatet som brukes (5), side 562. De vektlegger at kliniske resultater av nakkeoppklaringsmålinger er helt avhengig av kunnskap, egnethet og nøyaktighet hos operatør/undersøker. Nilsson og medarbeidere viste også til de engelske organisasjonen Fetal Medicine Foundation (FMF) som har satt opp et system og retningslinjer for utdanning og kontroll av nakkeoppklaringsmålinger (www.fetalmedicine.com).

“Royal College of Obstetricians and Gynecologists” har i følge Nilsson og medarbeidere som kvalitetskrav at det er nødvendig å utføre fosterundersøkelser tilsvarende to ultalydundersøkelser i uken, dvs minst 100 per år. Den danske Sundhedsstyrelsen anbefaler at det ikke gjøres nakkeoppklaringsundersøkelser på sentre som har mindre enn 1000 fødsler per år. Også måling av fosterets neseben krever høy presisjon og nøyaktighet av undersøkeren.

Flere studier har vist at ultralydoperatører har en tendens til å etablere en ”egen teknikk” etter at de er sertifisert. Nilsson og medarbeidere anbefaler derfor at det settes opp kvalitetskontrollsystemer som følges kontinuerlig på individnivå (5).

Internasjonale standarder

The European College of Obstetricians and Gynecologists” har angitt “minimum standards for ultrasound training for residents in ob-gyn”. Disse er basert på retningslinjer som er utarbeidet av “Utbildingskomitéen i International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). Disse retningslinjene anbefaler at det stilles krav om:

- 100 vaginale ultralydundersøkelser under veiledning (gynekologiske pasienter og tidlig gravide)
- 200 obstetriske undersøkelser under veiledning
- 30 selvstendige vurderinger med billegddokumentasjon
- Minst 15 skal være utviklingsavvik
- Bestått eksamen (skriftlig, praktisk vaginal ultralydundersøkelse og praktisk undersøkelse av fosterets anatomi)

Norge har etablert videreutdanning i ultralyddiagnostikk sentralisert til Nasjonalt senter for fostermedisin ved universitetssykehuset i Trondheim (fra 1998) (12). Der tilbys blant annet Videreutdanning i ultralyddiagnostikk for jordmødre, etter etterutdanningsprogram med tre moduler som går over totalt 49 uker (se www.ntnu.no).