

Tidlig ultralyd i svangerskapsomsorgen

Notat fra Kunnskapssenteret

Hurtigoversikt

Januar 2012

||| kunnskapssenteret

Rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 - 13 kan ha samme formål som dagens tilbud om ultralyd i uke 17 - 19. Fordi nakkeoppklaring vil bli observert i uke 11 - 13, vil tidlig ultralyd avdekke flere fostre med risiko for kromosomavvik. **Helseeffekter av tidlig ultralyd:** • Vi fant ingen dokumentasjon for en helsemessig gevinst av tidlig ultralyd • Tidlig ultralyd kan føre til at det fødes færre barn med trisomi 21 (Downs syndrom) • Det er ikke holdpunkter for at ultralydundersøkelsen har en direkte skadelig effekt for mor, foster eller barn • Tidlig ultralyd kan gi flere kvinner som er fornøyd med svangerskapsomsorgen • Betydningen av bedre diagnostisering av tvillinger med felles morkake er uavklart **Diagnostisering av ulike tilstander:** • Tidlig ultralyd kan påvise tilnærmet alle tvillinger som deler morkake, noe som er vanskeligere senere i svangerskapet • Det er stor usikkerhet om diagnostisk nøyaktighet for påvisning av alvorlige strukturelle avvik, som blant annet hjertefeil • Måling av nakkeoppklaring kombinert med blodprøver (KUB) er en mer treffsikker metode for å påvise trisomi 21 enn måling av nakkeoppklaring alene

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Notat: ISBN 978-82-8121-444-6

Januar 2012

kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden)

Andre konsekvenser ved tidlig ultralyd: Våre økonomiske modellanalyser viser at innføring av et offentlig finansiert tilbud om tidlig ultralyd som tillegg til ultralyd i uke 17 – 19, kan føre til en fordobling av driftskostnadene sammenliknet med dagens anbefaling. Imidlertid er det reelle forbruket av ultralydundersøkelser og fosterdiagnostikk høyere enn modellen estimerer. Det er derfor ikke gitt at et utvidet offentlig tilbud vil øke driftskostnadene for ultralyd og fosterdiagnostikk i norsk svangerskapsomsorg. • Et tilbud om tidlig ultralyd og fosterdiagnostikk er etisk utfordrende, både om man skulle velge å innføre tidlig ultralyd eller om man beholder dagens tilbud til en høyrisiko gruppe.

Tittel	Tidlig ultralyd i svangerskapsomsorgen
English title	Early ultrasound in routine pregnancy care
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	Nylenna, Magne, direktør, <i>Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten</i>
Forfattere	Lauvrak, Vigdis, prosjektleder, <i>forsker, Nasjonalt kunnskapssenter</i> , Norderhaug, Inger N, <i>forskningsleder, Nasjonalt kunnskapssenter</i> , Hagen, Gunhild, <i>helseøkonom, Nasjonalt kunnskapssenter</i> , Movik, Espen, <i>helseøkonom, Nasjonalt kunnskapssenter</i> , Acharya, Ganesh, <i>overlege, professor, Universitetet i Tromsø</i> , Forus, Anne, <i>seniorrådgiver, Helsedirektoratet</i> , Hofmann, Bjørn, <i>professor, Universitetet i Oslo</i> , Johnsen, Synnøve Lian <i>overlege, Haukeland universitetssykehus</i> , Kaasen, Anne, <i>jordmor, Oslo universitetssykehus</i> , Klungesøyr, Kari, <i>overlege, Medisinsk fødselsregister</i> , Markestad, Trond, <i>overlege, Haukeland universitetssykehus</i> , Salvesen, Kjell Å, <i>overlege, professor, NTNU</i> Annetine Staff, <i>overlege, Oslo universitetssykehus</i> , Roksund, Gisle <i>allmennlege</i> Klemp, Marianne, <i>forskningsleder, Nasjonalt kunnskapssenter</i> Fure, Brynjar, <i>forskningsleder, Nasjonalt kunnskapssenter</i>
ISBN	978-82-8121-444-6
Prosjektnummer	615
Publikasjonstype	Notat, hurtigoversikt
Antall sider	142 (194 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten
Nøkkelord	Tidlig ultralyd, foster, svangerskapsomsorg prenatal, graviditet, fosterdiagnostikk, strukturelle avvik, felles morkake, trisomi, screening
Sitering	Lauvrak V, Norderhaug IN, Hagen G, Movik E, Acharya G, Forus A, Hofmann B, Johnsen SL, Kaasen A, Klungesøyr K, Markestad T, Salvesen KÅ, Staff A, Roksund G, Klemp M, Fure B. Tidlig ultralyd i svangerskapsomsorgen. Report from Kunnskapssenteret 2012. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 2012.

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. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, januar 2012

Hovedfunn

Rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 - 13 kan ha samme formål som dagens tilbud om ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19. Fordi nakkeoppklaring vil bli observert i svangerskapsuke 11 - 13, vil tidlig ultralyd avdekke flere fostre med risiko for kromosomavvik.

Helseeffekter

- Vi fant ingen dokumentasjon for helsemessig gevinst av rutinemessig tidlig ultralyd
- Et tilbud om tidlig ultralyd til alle kan føre til at det fødes færre barn med trisomi 21 (Downs syndrom)
- Vi fant ikke holdepunkter for at ultralydundersøkelser har en direkte skadelig effekt for mor, foster eller barn
- Tidlig ultralyd kan føre til flere kvinner som er fornøyde med svangerskapsomsorgen
- Betydningen av bedre diagnostisering av tvillinger med felles morkake er uavklart

Diagnostisering av ulike tilstander

- Tidlig ultralyd kan påvise tilnærmet alle tvillinger som deler morkake, noe som er vanskeligere senere i svangerskapet
- Det er stor usikkerhet om diagnostisk nøyaktighet for påvisning av alvorlige strukturelle avvik, blant annet hjertefeil
- Måling av nakkeoppklaring kombinert med blodprøver (KUB) er en mer treffsikker metode for å påvise trisomi 21 enn måling av nakkeoppklaring alene

Andre konsekvenser av tidlig ultralyd

Våre økonomiske modellanalyser viser at innføring av et offentlig finansiert tilbud om tidlig ultralyd som tillegg til ultralyd i uke 17 - 19, kan føre til en fordobling av driftskostnadene sammenliknet med dagens anbefaling. Imidlertid er det reelle forbruket av ultralydundersøkelser og fosterdiagnostikk høyere enn modellen estimerer. Det er derfor ikke gitt at et utvidet offentlig tilbud vil øke driftskostnadene for ultralyd og fosterdiagnostikk i norsk svangerskapsomsorg.

Et tilbud om tidlig ultralyd og fosterdiagnostikk er etisk utfordrende, både om man skulle velge å innføre tidlig ultralyd og om man beholder dagens tilbud til en høyrisiko gruppe.

Tittel:

Tidlig ultralyd i svangerskapsomsorgen

Publikasjonstype:

Hurtigoversikt med helseøkonomisk evaluering

En hurtigoversikt er resultatet av å sammenfatte forskningsbasert kunnskap - med kort tidsfrist og - med mindre omfattende metode enn ved systematisk kunnskapsoppsummering.

Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse og omsorgstjenesten

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet Juni 2011.

Sammendrag

Bakgrunn

Det er fra flere hold reist spørsmål om å utvide dagens offentlige tilbud om ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17 - 19 med en tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 - 13. Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten diskuterte saken i rådsmøte 11. april 2011. Som saksdokumenter hadde rådet blant annet en rapport fra Kunnskapssenteret om ultralyd i svangerskapsomsorgen fra 2008 og et notat om diagnostisk nøyaktighet for påvisning av hjertefeil fra 2011. Rådet vurderte at det var behov for ytterligere informasjon, og ba derfor Kunnskapssenteret om å besvare spørsmål om helsemessige effekter, diagnostisk nøyaktighet og økonomiske konsekvenser av å innføre et tilbud om ultralyd i svangerskapsuke 11 - 13. En forutsetning for prosjektet var å oppnå enighet med representanter for relevante medisinske faglige miljø.

Metode

Kunnskapssenteret nedsatte en arbeidsgruppe bestående av et fagpanel og medarbeidere fra Kunnskapssenteret. Arbeidsgruppen utarbeidet en prosjektplan hvor følgende spørsmål ble formulert:

1. Hva er dagens tilbud for ultralydundersøkelse i svangerskapet?
2. Hvilke alternative strategier for tidlig ultralyd er relevante?
3. Hva er den forskningsbaserte kunnskapen om tidlig ultralyd og helsemessige effekter?
4. Hva er den diagnostiske nøyaktigheten av tidlig ultralyd for å påvise felles morkake i tvillingsvangerskap?
5. Hva er den diagnostiske nøyaktigheten av tidlig ultralyd for å påvise alvorlige strukturelle avvik?
6. Hva er den diagnostiske nøyaktigheten av tidlig ultralyd for å påvise trisomi 21 (Downs syndrom), trisomi 18 og trisomi 13?
7. Basert på en modell som tar hensyn til disse diagnostiske utfallene, hva vil de budsjettmessige konsekvensene av å innføre tidlig ultralydundersøkelse være?

I tillegg til disse 7 spørsmålene valgte arbeidsgruppen å ta inn et kapittel om etiske utfordringer. Spørsmålene ble besvart i åtte frittstående resultatkapitler. I tillegg inneholder rapporten en overordnet diskusjon sammenfattet av Kunnskapssenteret etter innspill fra arbeidsgruppen. Spørsmål 1 og 2 ble besvart av fagpanelet. Spørsmål 3, 4, 5 og 6 ble besvart av Kunnskapssenteret med en systematisk oppsummering av forskningslitteratur. Spørsmål 7 ble besvart av Kunnskapssenterets helseøkonomer ved utforming av en modell og kostnadsanalyse, hovedsaklig basert på innspill fra fagpanelet og den systematiske oppsummeringen. Modellen ble avgrenset til å skissere scenarier fra første ultralydundersøkelse og frem til påvist diagnose. Den etiske vurderingen ble utformet av fagpanelet. Kunnskapssenteret sammenfattet alle resultater og diskusjonen.

Litteratursøk og inklusjonskriterier for de systematiske oversiktene

Vi tok utgangspunkt i Kunnskapssenterets rapporter fra 2008 og 2011. Litteratursøk i databasene Medline, EMBASE og Cochrane Library ble utført i juni 2011. For spørsmål 3, 6, og 7 var søket avgrenset til litteratur publisert i 2007 og senere, for spørsmål 4 var det ingen avgrensning i tid. I tillegg sjekket vi referanser i systematiske oversikter og referanser gitt av fagpanelet. Studiene skulle enten ha en relevant kontrollgruppe eller rapportere diagnostisk nøyaktighet. For spørsmål om effekt, spørsmål 5 og spørsmål 6 inkluderte vi systematiske oversikter og studier om tidlig ultralyd gitt til ikke-selekterte gravide. For spørsmål 4 inkluderte vi studier av gravide med påvist tvillingsvangerskap. For spørsmål om sikkerhet inkluderte vi systematiske oversikter som hadde sett på ultralydundersøkelser av gravide uten avgrensinger. Utfallsmål omfattet alle positive og negative helsemessige effekter, inkludert utfall om morens somatiske og psykiske helse, morens velvære, fosterets helse, barnets helse, skader og negative langtidseffekter hos mor, foster og barn, antall født med ulike diagnoser eller diagnostisk nøyaktighet (sensitivitet og spesifisitet) relativt til oppfølgende undersøkelser, autopsi eller diagnose ved fødsel som referanse.

Resultat

Dagens tilbud om ultralyd i svangerskapet

Formålet med svangerskapsomsorgen og tilbudet om en ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17 - 19 er gitt nedenfor:

Formålet med svangerskapsomsorgen er:

- å sikre at svangerskap og fødsel forløper på en naturlig måte, slik at morens somatiske og psykiske helse og sosiale velvære blir best mulig
- å sikre fosterets helse slik at det kan fødes levedyktig, og uten sykdom eller skade som kunne vært forhindret
- å oppdage og behandle sykdom, og andre helsetruende forhold hos moren, slik at svangerskapet medfører minst mulig risiko for henne og barnet

(NOU 1984)

Som ledd i svangerskapsomsorgen gis det et tilbud om en rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17-19. Målet med undersøkelsen er å vurdere:

- om fosteret er levende
- svangerskapets lengde
- bestemme antall fostre
- morkakens plassering
- mengde fostervann
- fosterets anatomi og utvikling

(Norges forskningsråd. Bruk av ultralyd i svangerskapet: konsensuskonferanse 1995)

Undersøkelsen i svangerskapsuke 17 - 19 defineres ikke som fosterdiagnostikk. Dersom det blir oppdaget avvik ved undersøkelsen, vil en henvisning til fosterdiagnostisk utredning være aktuelt. I 2009 ble tilbudet om ultralydundersøkelse tatt i mot av 97 % av de gravide. Anslag fra lokale undersøkelser tyder på at over 50 % av de gravide har vært igjennom en ultralydundersøkelse før rutineundersøkelsen. Det er usikkert hvor mange av disse som er medisinsk indisert.

Å oppdage alvorlige strukturelle avvik før fødsel kan være avgjørende for tilrettelagt oppfølging, fødsel og rask behandling etter fødsel. Dette gjelder særlig medfødte hjertefeil. Det finnes i dag ikke et behandlingstilbud for alvorlige avvik under svangerskapet. Det kan søkes om svangerskapsavbrudd etter uke 12 begrunnet med alvorlige avvik. Tvillingstransfusjonssyndrom er en av svært få tilstander det finnes et behandlingstilbud for under svangerskapet. Av ca 60 000 svangerskap i Norge er ca 1000 tvillingssvangerskap. Mellom 15 og 30 % av disse fostrene har felles morkake og et økt behov for oppfølging. Behandling kan være aktuelt for anslagsvis 30 svangerskap per år.

I følge Medisinsk fødselsregister var det i 2009 påvist 1666 alvorlige avvik hos fostre, inkludert data fra avbrutte svangerskap og dødfødsler. Av disse var det 124 tilfeller av trisomi 21 og 532 tilfeller av hjertefeil. Antall levende fødte med trisomi 21 var 82. Antall nemndbehandlede svangerskapsavbrudd i 2009 grunnet alvorlige avvik utgjorde 254, hvorav 40 var med trisomi 21. Nesten 90 % som fikk påvist trisomi 21 i svangerskapet i perioden 2001 - 2010 valgte å avbryte svangerskapet. Median uke for avbrudd var uke 19.

Gravide med økt eller kjent risiko for avvik, inkludert de som er 38 år eller eldre, har et rutinemessig tilbud om en fosterdiagnostisk utredning i dag. Det er anbefalt at utredningen inkluderer en ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 - 13 med måling av nakkeoppklaring (NT), eventuelt kombinert med en blodprøve (KUB-test, kombinert ultralyd og blodprøve). Omtrent 10 % (ca 6000) av de gravide gjennomgår en fosterdiagnostisk utredning, tallet er antatt å være høyere enn dagens anbefaling skulle tilsi. Basert på utløste DRG-koder første tertial 2011 kan antallet fosterdi-

agnostiske undersøkelser per år være på rundt 45 000. Dette tallet omfatter ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 - 13, fostervannsprøver og morkakeprøver, og annen spesialisert oppfølging for å avklare en medisinsk indikasjon eller risiko frem til fødsel.

Alternativer for ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 - 13

Formålet med en tidlig rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 - 13 kan være å vurdere om fosteret er levende, vurdere svangerskapets lengde, antall fostre, antall morkaker, antall fostersekker og avdekke avvik. Uansett formål med undersøkelsen vil nakkeoppklaring observeres, og dermed avdekke risiko for trisomi 21, 18 og 13 og til en viss grad hjertefeil og andre avvik. To relevante strategier for måling av nakkeoppklaring peker seg ut. Den ene er å vurdere risiko basert på mors alder, måling av fosterets isse-sete lengde (CRL, crown rump length) og nakkeoppklaring, den andre er å kombinere dette med resultater av en blodprøve (KUB). Resultatet av undersøkelsen vil få betydning for oppfølging under svangerskap og fødsel på lik linje med undersøkelsen i svangerskapsuke 17 - 19. Tvillinger med adskilte morkaker vil ikke ha behov for like tett oppfølging som tvillinger som deler morkake. For oppfølging av tvillinger kan derfor en tidlig avklaring av antall morkaker være av betydning.

Effekt og sikkerhet

For spørsmålet om effekt og sikkerhet inkluderte vi fem systematiske oversikter og tre nyere primærstudier. Totalt ga dette syv studier som hadde sett på et rutinemessig tilbud om ultralydundersøkelse før svangerskapsuke 14.

To studier rapporterte utfallet igangsatte fødsler på grunn av overtidighet. Den ene studien viste signifikant reduksjon av antallet igangsatte fødsler, den andre viste ingen effekt. Vi vurderte at det er usikkert om innføring av tidlig ultralyd for bestemmelse av svangerskapslengden har en helseeffekt. For utfallene dødfødsel, apgar skår, fødselsvekt, mors engstelse og påviste strukturelle avvik, rapporterte den inkluderte forskningen ingen signifikante forskjeller. Vi vurderte at resultatene var usikre og ikke ga grunnlag til å konkludere. En randomisert kontrollert studie fra Australia rapporterte signifikant flere mødre som var tilfredse med svangerskapsomsorgen når de fikk tilbud om tidlig ultralydundersøkelse. Vi vurderte at effektestimater var usikkert. En annen studie rapporterte at mors tilknytning til barnet var signifikant større ved svangerskapsuke 26 i gruppen som fikk tidlig ultralydundersøkelse. Vi er usikre på betydningen av dette funnet.

En dansk registerstudie rapporterte signifikant reduksjon i antall levende fødte barn med trisomi 21 etter innføring av et tilbud til alle om tidlig ultralyd. Risk ratio var 0,60. En tilsvarende risk ratio ble observert i en svensk randomisert kontrollert studie, men her var resultatet ikke signifikant. Med en forekomst av levende fødte med trisomi 21 på 80 per 100 000 fødte slik det var i den danske kontrollgruppen, tilsvarer det 33 færre levende fødte barn med trisomi 21 per 100 000 etter innføring av

tilbudet. Den samme studien, og den svenske studien rapporterte en signifikant økning av antallet tilfeller av trisomi 21 påvist før fødsel. Risk ratio var hhv 1,69 og 1,66. Ved en forekomst på 72 tilfeller av trisomi 21 påvist før fødsel per 100 000 gravide, slik det var i den danske kontrollgruppen, tilsvarer det 74 flere påviste tilfeller av trisomi 21 før fødsel per 100 000 gravide ved innføring av tilbudet. For begge disse utfallene vurderte vi at det er usikkerhet forbundet med størrelsen av effekten, men at resultatet er overførbart til norske forhold. Begge studiene rapporterte nedgang i antallet fostervannsprøver og morkakeprøver (invasive prøver) som følge av tidlig ultralyd. Vi har vurdert at dette resultatet trolig ikke er overførbart til norske forhold. Det skyldes at antallet invasive prøver i Norge i dag er betydelig lavere enn i disse studiene.

Ingen av studiene ga grunnlag for å konkludere med at ultralydundersøkelser i seg selv er skadelig for mor, foster eller barn. De inkluderte systematiske oversiktene om sikkerhet fremhevet at det mangler klinisk forskning og systematisk registrert erfaring med gjentatte og langvarige ultralydundersøkelser, undersøkelser tidlig i svangerskapet og med nytt utstyr.

Diagnostisk nøyaktighet

Tall og anslag for diagnostisk nøyaktighet ble brukt i modellanalysene og til analyser om kostnader. Vi fant at det var betydelig usikkerhet knyttet til resultatene av forskningen. Vi har nedenfor gjengitt både resultater fra den oppsummerte forskningen og anslaget brukt i modellen.

Vi inkluderte fire primærstudier som rapporterte diagnostisk nøyaktighet for påvisning av tvillinger med felles morkake. Studiene rapporterte mellom 90 % og 100 % oppdagede tilfeller og mellom 1 % og 2 % falske positive funn ved ultralyd i svangerskapsuke 11 - 13. Det betyr at en tidlig ultralydundersøkelse vil kunne påvise de aller fleste tvillinger med felles morkake. Fagpanelet vurderte anslaget som overførbart til norske forhold. Senere i svangerskapet er deteksjonsraten sannsynligvis lavere, men her er det få studier og derfor større usikkerhet. Fagpanelet anslo at ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19 kan oppdage ca 67 % av tilfellene med felles morkake, med ca 10 % falske positive.

Vi inkluderte åtte studier som hadde sett på diagnostisk nøyaktighet for påvisning av strukturelle avvik ved ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 - 13 sammenlignet med svangerskapsuke 17 - 19. Tre av studiene rapporterte at tidlig ultralyd oppdaget mellom 27 % og 54 % av alvorlige strukturelle avvik. I studiene var antall falske positive funn under 1 %. Seks studier av diagnostisk nøyaktighet i svangerskapsuke 17 - 19 rapporterte mellom 16 % og 100 % oppdagede tilfeller. En svensk randomisert kontrollert studie rapporterte at ultralydundersøkelsen oppdaget 19 % av alvorlige avvik i svangerskapsuke 11 - 13 og 39 % i svangerskapsuke 17 - 19. Fagpanelets anslag var at ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 - 13 eller 17 - 19 kan oppdage henholdsvis 30 % og 50 % av alvorlige avvik med ca 1 % og 0,5 % falske positive.

Vi inkluderte totalt 52 studier om diagnostisk nøyaktighet for påvisning av trisomi 21, med måling av nakkeoppklaring, eller måling av nakkeoppklaring kombinert med blodprøver (KUB). Ti studier av tidlig ultralyd med nakkeoppklaring rapporterte at mellom 62 % og 91 % (median 75 %) av fostre med trisomi 21 ble oppdaget av undersøkelsen. Antall falske positive varierte mellom 0 % og 29 % (median 5 %). 17 studier av tidlig ultralyd med KUB rapporterte at mellom 73 % og 93 % (median 89 %) av fostre med trisomi 21 ble oppdaget. Falske positive var mellom 2 % og 9 % (median 4 %). Basert på disse studiene har KUB muligens bedre treffsikkerhet enn nakkeoppklaring alene. Fagpanelet vurderte at median-verdiene fra disse studiene som de beste anslagene på hva som vil være relevante verdier i Norge.

Vi fant ingen studier som ga grunnlag for å beregne diagnostisk nøyaktighet for påvisning av trisomi 21 ved rutinemessig ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19. Flere studier rapporterte deteksjonsrater uten å oppgi falske positive. Deteksjonsrater for trisomi 21 i svangerskapsuke 17 - 19 var i disse studiene betydelig lavere enn i svangerskapsuke 11 - 13. Basert på tall fra Medisinsk fødselsregister og en norsk studie er fagpanelets anslag at ca 34 % av tilfellene oppdages med en undersøkelse slik den utføres i Norge. Fagpanelet vurderte antall falske positive med behov for oppfølging til å være anslagsvis 5 %.

Modell og kostnader

Våre modellanalyser viser at tidlig ultralydundersøkelse med KUB etterfulgt av en ny ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17 - 19 gir flest sanne påviste tilfeller. Dette gjelder for alle utfallene samlet (trisomi 21, strukturelle avvik og tvillinger med felles morkake). Denne strategien gir også nest lavest antall falske positive. Den strategien som gir færrest falske positive er KUB alene. Hvilken strategi som kan vurderes som kostnadseffektiv sammenlignet med dagens anbefaling (ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19) avhenger av hva som er formålet med undersøkelsen, og hvor mye man er villig til å betale for et oppdaget tilfelle av det aktuelle utfallet (trisomi 21, strukturelle avvik og tvillinger med felles morkake). Dersom målet er å oppdage flest tilfeller totalt sett av de tilstander som vi har undersøkt, er KUB i svangerskapsuke 11-13 og ultralyd i svangerskapsuke uke 17-19 mest kostnadseffektivt. For at man skal kunne anse denne strategien som kostnadseffektiv må man være villig til å betale omlag 393 000 kroner per ekstra sant påviste tilfelle i forhold til ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19.

I følge våre økonomiske analyser vil et rutinemessig tilbud om tidlig ultralyd i form av KUB etterfulgt av ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17-19, fordoble driftskostnadene av ultralyd og fosterdiagnostikk i forhold til et rutinemessig tilbud i svangerskapsuke 17-19 alene (fra ca. NOK 43 mill til ca. NOK 86 mill). Basert på våre beregninger er reelle driftskostnader til ultralyd og fosterdiagnostikk i dag i størrelsesorden NOK 104 mill. Det er derfor ikke gitt at et utvidet offentlig tilbud vil øke driftskostnadene for ultralyd og fosterdiagnostikk i norsk svangerskapsomsorg.

Våre kostnadsanalyser omfatter kun merkostnader til ekstra undersøkelser, og omfatter ikke investeringskostnader, utgifter til opplæring, personell og veiledning til gravide.

Etiske vurderinger

Ultralydundersøkelser i svangerskapsomsorgen er etisk utfordrende fordi man undersøker friske mennesker (kvinner) i forhold til tilstander som kan oppstå hos andre (potensielle barn). I tillegg er ultralydundersøkelser etisk utfordrende fordi en vesentlig konsekvens av undersøkelsen er abort, enten ved selektive svangerskapsavbrudd, eller som følge av utilsiktede effekter ved invasive undersøkelser. Det første utfordrer formålsparagrafen i bioteknologiloven og det siste avslutter livet til ønskede fostre som ikke er affiserte ("friske fostre"). Rett til tidlig ultralyd er i dag forbeholdt bestemte grupper, særlig gravide som er 38 år eller eldre, og som ledd i fosterdiagnostikk. Et utfordrende spørsmål er om en slik begrensning etisk sett er akseptabel ut fra et rettferdighetsprinsipp, all den tid retten er knyttet til den gravide/parets ønsker og ikke til fosterets rettigheter. Et annet spørsmål er om tidlig ultralyd til alle vil bli oppfattet som en forpliktelse, og om synet på mennesker med funksjonsnedsettelse som kan oppdages ved tidlig ultralyd i så fall vil endres.

Diskusjon

Vi støtte på flere metodologiske utfordringer når det gjelder spørsmålene stilt i denne rapporten. En av hovedutfordringene var å definere hva tilbudet om tidlig ultralyd er og hvilke kriterier det skal bedømmes etter. Er det et tilbud som skal sikre at den gravide får trygghet og god omsorg, eller er det et tilbud som skal vurderes som screening for ett eller flere helseutfall? Beskrivelsen av dagens tilbud viser at det kan være begge deler. Hva som bør vektlegges, er en etisk, politisk og budsjettmessig utfordring mer enn et spørsmål om helsemessige konsekvenser av tilbudet alene.

Vi fant vi ingen dokumentasjon for en helsemessig gevinst av et rutinemessig tilbud om tidlig ultralyd. Selv om vi ikke har slik dokumentasjon, kan vi ikke utelukke en helsemessig gevinst av å gi alle gravide et tilbud om tidlig ultralyd. Dette kan for eksempel være flere fostre som overlever svangerskap og fødsel, og færre komplikasjoner på grunn av tidligere påvisning av felles morkake og hjertefeil. Studiene av diagnostisk nøyaktighet tyder på at tidlig ultralyd har større treffsikkerhet, og kan oppdage flere tvillingsvangerskap med felles morkake. Vi fant imidlertid ingen studier som bekreftet en direkte sammenheng mellom et tilbud om tidlig ultralyd og utfall av tvillingsvangerskap. Vi fant heller ikke studier som bekreftet en direkte sammenheng mellom tilbud om tidlig ultralyd og prognose for fostre med hjertefeil.

Vi fant at et tilbud om tidlig ultralyd kan føre til færre fødte barn med trisomi 21. Hvorvidt dette er en tilsiktet effekt, eller en utilsiktet effekt er etisk utfordrende. Samtidig er det utfordrende å avgjøre hvem som har rett til å avgjøre dette spørsmålet.

Invasive prøver er forbundet med økt risiko for spontanabort på mellom 0,5 % og 1 %. I en setting der det tas mange fostervannsprøver kan tidlig ultralyd føre til færre invasive prøver og dermed en nedgang i spontanaborter. Imidlertid er antallet invasive prøver i Norge i utgangspunktet lavt. Fordi økt risiko for kromosomavvik grunnnet nakkeoppklaring vil bli fulgt opp med et tilbud om invasive prøver er det rimelig å anta at antallet invasive prøver kan øke ved innføring av tidlig ultralyd. Nøyaktig hvor mye dette vil kunne øke er usikkert, og vil blant annet kunne avhenge av den gravides forståelse av testresultatet.

Et viktig spørsmål er om fostre uten avvik blir fjernet ved selektive svangerskapsavbrudd på grunn av falske positive funn ved ultralydundersøkelser. En norsk studie som undersøkte sammenheng mellom ultralydfunn og obduksjonsfunn, ga ingen friske fostre som var abortert på grunn av falske positive funn ved fosterdiagnostisk utredning.

Studiene av diagnostisk nøyaktighet brukte ulike definisjoner, algoritmer og terskelverdier for å beregne risiko for avvik, og ulike oppfølgingsundersøkelser for å beregne funn. Det er derfor usikkerhet knyttet til resultatene og konsekvensene for norsk helsetjeneste. Vi har ikke vurdert diagnostisk nøyaktighet av ultralydundersøkelser i oppfølging av gravide med kjent risiko for avvik, men kan på generelt grunnlag anta at den er høyere enn ved undersøkelser av en ikke-selektert gruppe av gravide.

Hovedkonklusjon

En rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse i uke 11 - 13 kan ha samme formål som ultralyd i uke 17 - 19. Fordi nakkeoppklaring vil bli observert i uke 11 - 13, vil undersøkelsen også avdekke risiko for kromosomavvik, noe som er vanskeligere senere i svangerskapet. Det foreligger ikke dokumentasjon for en helsemessig gevinst av rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse. Spørsmålet om ultralyd og fosterdiagnostikk i svangerskapsomsorgen er etisk utfordrende.

Key messages (English)

Routine early ultrasound at weeks 11 –13 of gestation may have the same objective as the current practice of ultrasound at weeks 17 – 19. Since nuchal translucency will be observed at weeks 11 - 13, it is likely that early ultrasound will reveal more fetuses with a risk of chromosomal anomalies.

Health effects

- We did not find evidence on health benefits due routine early ultrasound scans
- Offering routine early ultrasound may lead to a reduction in the number of children born with trisomy 21 (Down syndrome)
- We did not find clinical evidence on harmful effects or risks due to ultrasound scans per se for the mother, foetus or child.
- Early ultrasound may increase the rate of women who are satisfied with prenatal care
- The significance of better diagnostic accuracy of monochorionic twins is unclear

The diagnosis of different conditions

- Early ultrasound may detect almost all monochorionic twins, which may be more difficult at later stages of pregnancy.
- There is substantially uncertainty regarding diagnostic accuracy of ultrasound in the detection of serious structural anomalies, such as congenital heart defects.
- Nuchal translucency measurement combined with a serum test has higher accuracy in detecting cases of trisomy 21 than nuchal translucency measurement alone.

Other consequences of early ultrasound

The results of our economic model analyses show that introduction of a public programme of early ultrasound in addition to ultrasound at weeks 17 – 19 of gestation, may lead to a doubling of running costs compared to the programme currently in place. The actual utilization of ultrasound and foetal diagnostic procedures is higher than the levels estimated by the model. Therefore, it is not granted that the running costs associated with ultrasound and foetal diagnostics in Norwegian prenatal care will increase upon introducing routine early ultrasound. Routine early ultrasound and foetal diagnostics is ethically challenging whether one decides to introduce a routine early ultrasound, or to retain current practice.

Title:

Early ultrasound in routine pregnancy care

Type of publication:

Rapid review

A rapid review is a review that makes use of less comprehensive methods than a systematic review due to limited timeframe, e.g. less comprehensive search strategy, search in fewer databases, no grading of the quality of selected studies, no external peer review, and simpler quality check of both project plan and final manuscript.

Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Updated:

Last search for studies: June 2011.

Executive summary (English)

Background

Whether to expand the Norwegian publicly offered prenatal care involving one routine ultrasound scan at weeks 17 - 19 of gestation, with an additional routine ultrasound scan at weeks 11 – 13 of gestation is under debate. The Norwegian Council for Quality Improvement and Priority Setting in Health Care discussed the matter in its council meeting on April 11th, 2011. Among the documents supporting the discussion was a report from the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC) from 2008 regarding the use of ultrasound in prenatal care, and a working paper from 2011 on diagnostic accuracy with regard to the detection of congenital heart defects. The Council determined that further information was required and therefore commissioned another report from NOKC intended to answer questions concerning health effects, diagnostic accuracy and economic consequences associated with the introduction of a programme involving a publicly financed ultrasound scan at weeks 11 - 13 of gestation. A key requirement for the project was that agreement between NOKC and professional experts with regard to the description of current practice and conclusions should be sought.

Methods

NOKC established a working group comprising an expert panel in addition to researchers and health economists from the NOKC. The working group drafted a project plan in which the following questions were formulated:

1. What is the current practice with regard to prenatal ultrasound in Norway?
2. Which alternative strategies to offering routine early ultrasound might be considered relevant?
3. What is the evidence regarding routine early ultrasound and its health effects?
4. What is the diagnostic accuracy of routine early ultrasound with respect to the detection of molar pregnancies in twin pregnancies?
5. What is the diagnostic accuracy of routine early ultrasound with respect to detection of serious structural anomalies?

6. What is the diagnostic accuracy of routine early ultrasound with respect to detection trisomy 21 (Down syndrome), trisomy 18 and trisomy 13?
7. Based on a model incorporating data on diagnostic accuracies, what are the fiscal consequences of introducing a programme of publicly financed routine early ultrasound?

In addition to these questions, the working group chose to include a chapter on ethical challenges.

While the expert panel provided answers to questions 1 and 2, the systematic review of the research evidence was conducted by NOKC. Answers to question 5 were given by NOKC health economists by means of a model and cost analysis, mainly based on the systematic reviews and information provided by the expert panel. The scope of the model was restricted to scenarios in which pregnant women were followed from the first ultrasound scan to a confirmed diagnosis. Members of the expert panel carried out the ethical assessment. NOKC summarized the results and the discussion.

Literature search and inclusion criteria systematic reviews

The reports from NOKC from 2008 and 2011 formed the basis of the assessment. Updating searches were performed in the databases Medline, EMBASE and the Cochrane Library in June 2011. For question 3, 5, 6 and 7 the search was limited to literature published in 2007 and later, no such restriction was used for question 4. In addition references in systematic reviews and references submitted by the expert-panel were checked. Included studies should either have a relevant control group or report diagnostic accuracy.

With regard to efficacy questions, question 5 and question 6, we included systematic reviews and studies on early ultrasound scanning provided to a non-selected population of pregnant women. With regard to question 4, studies on confirmed twin pregnancies were included. With regard to safety questions, systematic reviews that had considered prenatal ultrasound without any further specifications of the population.

Outcome measures comprised all positive and negative health effects, including outcomes associated with maternal somatic and mental health, maternal welfare, foetal health, child health and the number of children born with different diagnoses. Safety outcomes included injuries and negative long-term effects directly attributed to the ultrasound examination. Diagnostic accuracy outcomes were sensitivity and specificity relative to a reference of follow-up examinations, autopsy or diagnosis at birth.

Results

Current practice regarding ultrasound in pregnancy

The objectives of prenatal care and the offer of an ultrasound scan in weeks 17-|9 of gestation are described below:

The objective of prenatal care is to:

- ensure that pregnancy and delivery follow a natural course in order to maximize maternal somatic and mental health and social welfare
- ensure foetal health such that the foetus may be viable, without disease or injury that might have been prevented
- discover and treat any maternal disease or adverse health condition in order to minimize maternal and foetal risk.

(NOU 1984)

- As part of prenatal care, a routine ultrasound scan is offered to all pregnant women at weeks 17 - 19 of gestation, the purpose of which is to determine: whether the foetus is alive
- the length of the pregnancy
- the number of foetuses
- the position of the placenta
- the amount of amniotic fluid
- foetal anatomy and development

(Research Council of Norway. Use of prenatal ultrasound, consensus conference, 1995)

The scan at weeks 17 - 19 weeks of gestation is not defined as foetal diagnostics. Should an anomaly be discovered at the scan, a referral to a foetal diagnostic examination will most likely be offered. In 2009, the offer of an ultrasound scan was taken up by 97% of pregnant women. Estimates from local surveys suggest that over 50% of pregnant women have already attended an ultrasound scan before presenting for the routine scan. It is unclear how many of these pre-routine scans were justified on medical grounds.

The detection of serious structural anomalies prior to birth may be critical with regard to the facilitation of antenatal follow-up, delivery and rapid treatment after birth. This is particularly the case for congenital heart defects. There is at present no treatment available for serious structural anomalies during pregnancy.

Twin to twin transfusion syndrome (TTTS) is one of very few conditions for which treatment is available during pregnancy. Of approximately 60000 pregnancies in Norway, 1000 are twin pregnancies. Between 15% and 20% of these are monochorionic and require a follow-up examination to detect twin to twin transfusion syndrome. Treatment may be relevant for approximately 30 pregnancies per year.

Based on figures submitted to the Medical Birth Registry of Norway, 1666 serious foetal structural anomalies were detected in 2009, including those found in interrupted pregnancies and stillborns. Of these, there were 124 cases of trisomy 21, 532 cases of heart defects and 82 cases of trisomy 13. The number of late pregnancy terminations granted by the Norwegian Abortion Boards in 2009 due to serious anomalies was 254, of which 40 were cases of trisomy 21. In the period 2001-2010,

almost 90% of pregnancies in which trisomy 21 was detected were terminated. The median week of termination was week 19.

Currently, pregnant women perceived to be at high risk of foetal anomaly, including those 38 years of age or older, receive a routine offer of a foetal diagnostic examination. It is recommended that the examination should include an ultrasound scan at 11 - 13 weeks of gestation including measurement of nuchal translucency (NT), possibly combined with a serum test. Approximately 10% (6000) of pregnant women undergo a foetal diagnostic examination, which is a higher figure than what the current recommendations should entail. Based on the number of DRG points generated in the four months from May through August 2011, the annual number of foetal diagnostic examinations could be approximately 45000. This figure includes ultrasound examinations at weeks 11 - 13 of gestation, amniocenteses and chorionic villus samples, as well as other specialized antenatal follow-up intended to examine a medical indication or risk factor.

Alternatives for ultrasound examination at weeks 11 – 13 of gestation

The objectives of an early routine ultrasound examination are to determine whether the foetus is alive, the length of the pregnancy, the number of foetuses, the number of placentae, the number of amniotic sacs and to identify anomalies. Whatever the objective may be, nuchal translucency will be observed and indicate a risk of trisomies 21, 18 and to a certain extent congenital heart defects and other anomalies. Two relevant strategies for nuchal translucency measurement stand out. The first is to measure risk based on maternal age, foetal crown rump length and nuchal translucency, while the second is to combine this method with the results from a serum test. The result of the examination will have an impact with regard to follow-up in the remainder of the pregnancy and birth to the same extent as those from the examination at weeks 17 - 19. With regard to follow-up of twins, an early identification of the number of placentae will be of significance. Twins with separate placentae do not require the same intensity of follow-up as twins who share a placenta (monochorionic) do.

Efficacy and safety of routine early ultrasound scans

With regard to efficacy and safety questions, we included five systematic reviews and three recent primary studies. This rendered a total of seven studies which had considered a routine ultrasound scan prior to 14 weeks of gestation. Two studies reported the outcome induced labour due to post-term pregnancy. One study reported a significant reduction in the number of inductions, while the other revealed no effect. We concluded that it is uncertain whether early ultrasound to determine the length of pregnancy has a health effect.

With regard to the outcomes stillbirth, Apgar score, birth weight, maternal anxiety and the number of structural anomalies detected, the included studies reported no significant differences. Due to uncertainty associated with the studies they did not

provide a basis on which a conclusion could be drawn. Two studies reported a decline in the number of amniocenteses and chorionic villus samples as a consequence of early ultrasound. We found that the results were not likely to be transferable to a Norwegian context. The reason for this is that the number of invasive tests currently performed in Norway is significantly lower than the amount reported in these studies. A randomized controlled trial from Australia reported a significantly higher number of mothers who were satisfied with prenatal care when they were offered routine early ultrasound, there is uncertainty associated with the estimate of effect. Another study reported that maternal attachment to the foetus was significantly higher at the 26th week of gestation in the group that was offered early ultrasound. We are uncertain as to the importance of this finding.

A Danish observational study reported a significant reduction in the number of live born children with trisomy 21 following the introduction of routine early ultrasound with a risk ratio of 0.60. A similar risk ratio, based on non significant results was observed in a Swedish randomized controlled trial. With a prevalence of live born children with trisomy 21 of 80 per 100000 as reported in the study, this corresponds to 33 fewer live born children with trisomy 21 per 100000 following the introduction of the early scan. Both studies reported a significant increase in the number of antenatally detected cases of trisomy 21. The risk ratio was 1.69 and 1.66 respectively. With a prevalence of 72 per 100000 cases detected antenatally as reported in the Danish control group, this corresponds to 74 more antenatally detected cases of trisomy 21. Both these outcomes are considered transferable to a Norwegian context, though there may be some uncertainty attached to the magnitude of the effect.

None of the studies provided grounds to conclude that ultrasound examinations *per se* are harmful to the mother, foetus or child. The systematic reviews included stressed the lack of clinical research and systematically registered experience with regard to repeated and prolonged ultrasound examinations early in pregnancy and with new equipment.

Diagnostic accuracy

Estimates of diagnostic accuracy were employed in the model and cost analyses. We found that there was significant uncertainty associated with the results from the research evidence. We have therefore presented both the summarized research evidence results, as well as the expert panel's assessment of appropriate values for a Norwegian context, founded on research and experience.

We included four primary studies which reported diagnostic accuracy with regard to the detection of monochorionic twins. The studies reported rates of between 90% and 100% detected cases and between 1% and 2% false positive cases following ultrasound at weeks 11 - 13 of gestation. This means that an early ultrasound scan will be able to detect most monochorionic twins. The expert panel found the result to be transferable to a Norwegian context. Detection rates are probably lower later in

pregnancy, but there is uncertainty regarding this due to few available studies. The expert panel estimated that ultrasound at weeks 17 - 19 of gestation will be able to detect approximately 67% of the monochorionic twin cases with an approximately 10% false positive rate.

We included eight primary studies which had considered diagnostic accuracy with regard to the detection structural anomalies following ultrasound at 11 - 13 weeks of gestation compared to a scan at 17-19 weeks of gestation. Three of the studies found that early ultrasound led to the detection of between 27% and 54% of serious structural anomalies. The rate of false positive cases in the studies was below 1%. Six studies of diagnostic accuracy at weeks 17 - 19 of gestation found between 16% and 100% detected cases. A Swedish randomized trial reported that the ultrasound scan led to the detection of 19% of serious structural anomalies at weeks 11 - 13 and 39% at weeks 17 - 19. There is a great deal of uncertainty surrounding the diagnostic accuracy of early ultrasound scans at weeks 11 - 13 with regard to the detection of structural anomalies. The expert panel's estimate is that an ultrasound scan at weeks 11 - 13 or weeks 17 - 19 may detect respectively 30% and 50% of serious structural anomalies with a 1% and 0.5% false positive rate.

We included a total of 52 studies on the diagnostic accuracy of detecting trisomy 21, with nuchal translucency (NT) measurement or with nuchal translucency measurement combined with a serum test. Ten studies of early ultrasound with NT reported rates between 62% and 91% (median 75%) of detection of fetuses with trisomy 21. The false positive rate varied between 0% and 29% (median 5%). 17 studies of the combined test reported detection rates between 73% and 93% (median 89%) of fetuses with trisomy 21. The false positive rates varied between 2% and 9% (median 4%). Based on the results of these studies, the combined test has a higher diagnostic accuracy than NT alone. The expert panel judged the median values from the studies to be the most relevant estimates for a Norwegian context.

We did not find any studies that could provide a basis for the calculation of the diagnostic accuracy for detection of trisomy 21 at weeks 17 - 19 of gestation. Several studies reported detection rates without stating the false positive rate. The detection rates for trisomy 21 in these studies were significantly lower than those at weeks 11 - 13 of gestation. Based on figures from the Birth Registry of Norway and a Norwegian study, the expert panel's estimate is that approximately 34% of cases are detected at the scan as it is currently conducted in Norway. The panel also estimated that 5% of cases would require further foetal diagnostic investigation, but would eventually turn out to be false positive.

Model and costs

Our model analyses show that an early ultrasound scan involving the combined test followed by another scan in weeks 17 - 19 of gestation renders the highest number of detected cases. This applies to the outcomes considered collectively (trisomy 21,

structural anomalies and monozygotic twins). This strategy also renders the next to lowest number of false positives. The strategy that generates the lowest number of false positives is the combined test alone.

Which strategy that could be considered cost-effective compared to the current recommended strategy (ultrasound at weeks 17 – 19 of gestation) depends on the objective of the examination and the willingness to pay for a detected case of the relevant condition (trisomy 21, structural anomalies and monozygotic twins). If the objective is to detect the maximum number of total cases of the conditions investigated, the combined test at weeks 11 – 13 of gestation followed by ultrasound at weeks 17 – 19 is the most cost-effective strategy. This requires that one would be willing to pay approximately NOK 393 000 for an additional detected case compared to a strategy of ultrasound at weeks 17 – 19 of gestation.

According to our economic analyses, offering a programme of routine early ultrasound in the form of the combined test followed by an ultrasound scan in weeks 17 – 19 of gestation will double the running costs associated with ultrasound and foetal diagnostics compared to a programme of ultrasound at weeks 17 – 19 of gestation alone. (from approx. NOK 43 million to approx. NOK 86 million). Based on our calculations, the actual running costs associated with ultrasound and foetal diagnostics should be in the order of NOK 104 million. It is therefore not evident that an expanded publicly financed programme will increase the running costs associated with ultrasound and foetal diagnostics in Norwegian prenatal care. Our cost analyses only include incremental costs associated with extra examinations and does not include investment costs or costs related to training, personnel and counselling of pregnant women.

Ethical considerations

Offering ultrasound examinations as part of prenatal care involves ethical challenges because one examines healthy individuals (women) in order to find conditions which may arise in others (potential children). Further, it is ethically demanding because a major consequence of the examination is abortion, whether it be selective termination on the basis of specific characteristics or as a consequence of inadvertent effects of invasive testing. The former challenges the Biotechnology Act's preamble and the latter terminates the life of unaffected fetuses.

The right to receive early ultrasound as part of foetal diagnostics is currently restricted to certain groups, particularly pregnant women 38 years or older. A challenging question is whether such restrictions are ethically acceptable from an equity perspective, given that the right is attached to the pregnant women/couple's desires and not to the rights of the foetus. Another question is whether a routine offer of an early ultrasound examination will be perceived as an obligation, and in which case, whether the perception of people with disabilities - which might be detected in early ultrasound and form grounds for termination - will change.

Discussion

There are several methodological challenges with regard to the questions posed in this report. One of the main challenges is how to define a programme of routine ultrasound examination and the criteria by which it should be appraised. Is it a programme designed to provide security and appropriate care to the pregnant woman, or should it be viewed as a screening programme for one or more health outcomes? The description of current practice shows it can be both. Which element that should be emphasized is more of an ethical, political and fiscal question than one of health consequences alone.

We did not find any documentation to support a health benefit associated with early ultrasound, though we cannot rule out that there is one. This might for example involve an increased rate of foetal survival and fewer complications, particularly in the case of monochorionicity and possibly also congenital heart defects. Studies of diagnostic accuracy suggest that early ultrasound brings greater accuracy and may detect more monochorionic twin pregnancies. This may have a health impact, since twin to twin transfusion syndrome (TTS) may be treated during pregnancy and untreated TTS often involves a fatal outcome for either or both twins. Twin pregnancies are more closely followed up if the twins are monochorionic or if their chorionic status is unclear. Nevertheless, we found no studies which confirm a direct association between a programme of early ultrasound and twin pregnancy outcomes. Neither did we find any studies which confirm a direct association between a programme of early ultrasound and the prognosis of fetuses with congenital heart defects.

We found that an introduction of early ultrasound may lead to fewer live born children with trisomy 21. Whether this is a desired effect or an inadvertent side effect is an ethically challenging question. At the same time, the decision as to who has the right to answer that question is ethically challenging in itself.

Invasive tests are associated with an increased risk of spontaneous abortion of between 0.5 % and 1 %. We found a Danish and a Swedish study which both reported that the number of invasive tests decreased significantly following an introduction of early ultrasound. This means that early ultrasound may lead to a decrease in the number of spontaneous abortions, and therefore have a positive health effect. However, the number of invasive tests currently carried out in Norway is lower than the amounts reported in the studies and we therefore considered the results not to be transferable to a Norwegian context. It is on the contrary reasonable to assume that the number of invasive tests might increase as a result of an introduction of early ultrasound in Norway since more cases with a higher risk of chromosomal anomalies revealed by nuchal translucency will be followed up by invasive testing. Precisely how many is difficult to estimate.

An important question is whether healthy foetuses will be removed at selective pregnancy terminations due to false positive results. A Norwegian study by Kaasen et al. investigated the association between findings at ultrasound and autopsy but found no foetuses that had been aborted as a consequence of false positive results at a foetal diagnostic examination (Kaasen 2006).

The studies of diagnostic accuracy used different definitions, algorithms and threshold/cut-off values for anomaly and different follow-up examinations to confirm findings. Thus, there is a great deal of uncertainty attached to the results and their implications for the Norwegian health service. We have not considered the diagnostic accuracy of ultrasound scans in the follow-up of pregnant women with a known risk of having a foetus with structural anomalies, but we assume on general grounds that it is higher than what would be the case for a non-selected population of pregnant women.

Main conclusion

A routine early ultrasound scan at weeks 11 – 13 of gestation may have the same objectives as ultrasound at weeks 17 – 19. However, since nuchal translucency will be observed at weeks 11 – 13, the scan will also reveal the risk for chromosomal anomalies, which is more complicated at later stages of pregnancy. We could not find any documentation to support a health benefit associated with routine early ultrasound. The questions related to prenatal ultrasound and foetal diagnostics are ethically challenging.

Innhold

HOVEDFUNN	2
SAMMENDRAG	3
Bakgrunn	3
Metode	3
Resultat	4
Diskusjon	9
Hovedkonklusjon	10
KEY MESSAGES (ENGLISH)	11
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	12
Background	12
Methods	12
INNHold	21
FORORD	24
Opprettelse av arbeidsgruppe og overordnet prosess	24
PROBLEMSTILLING	26
BEGREPSFORKLARING OG FORKORTELSER	27
INNLEDNING	30
Bakgrunn for oppdraget	30
Rutinemessig undersøkelse av alle	31
Mål for rapporten	33
OVERORDNET METODE	34
DAGENS SVANGERSKAPSOMSORG MED VEKT PÅ ULTRALYDUNDERSØKELSER	35
Bakgrunn	35
Metode	35
Resultater	36
Metodologiske utfordringer	52
Konklusjoner	52

ALTERNATIVE STRATEGIER FOR TIDLIG ULTRALYD	54
Bakgrunn	54
Metode	54
Resultater	55
Metodologiske utfordringer	60
Konklusjoner	60
EFFEKT OG SIKKERHET	61
Bakgrunn	61
Metode	62
Resultater	65
Metodologiske utfordringer	73
Konklusjoner	75
DIAGNOSTISERING AV TVILLINGER MED FELLES MORKAKE	76
Bakgrunn	76
Metode	77
Resultater	78
Metodologiske utfordringer og innspill til modell	82
Konklusjon diagnostisering av tvillinger med felles morkake	82
DIAGNOSTISERING AV STRUKTURELLE AVVIK	83
Bakgrunn	83
Metode	83
Resultater	85
Metodologiske utfordringer og innspill til modell	87
Konklusjon strukturelle avvik	88
DIAGNOSTISERING AV TRISOMIER	89
Bakgrunn	89
Metode	90
Resultater	92
Metodologiske utfordringer og innspill til modell	97
Konklusjon trisomier	99
ØKONOMISK VURDERING	100
Generelt	100
Resultater	106
Resultater fra andre studier	110
Konklusjon kostnader og kostnadseffektivitet ved tidlig ultralyd	111
ETISKE PROBLEMSTILLINGER	113
Bakgrunn og metode	113
Resultater og diskusjon	113
Konklusjon	122
DISKUSJON	123

Hovedfunn og metodologiske utfordringer	123
Betydning av funnene for en beslutningsprosess	123
Etiske utfordringer	126
Regelverk	126
Informasjon til den gravide	126
Fremtidig metode for diagnostisering av utviklingsavvik	126
KONKLUSJONER	128
Behov for videre forskning	131
REFERANSER	134
VEDLEGG	143
Vedlegg 1 Diagnostisk nøyaktighet	143
Vedlegg 2 Søkestrategier	145
Vedlegg 3 Inkluderte systematiske oversikter	152
Vedlegg 4 Inkluderte primærstudier	159
Vedlegg 5 Ekskluderte studier	184
Vedlegg 6 fullstendig modellstruktur	194

Forord

Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten (Nasjonalt råd) ba Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Kunnskapssenteret) om å samarbeide med representanter for relevante medisinske fagmiljøer om et eller flere dokumenter som grunnlag for rådets videre drøfting av et offentlig tilbud om tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapet. Sekretariatet i Nasjonalt råd utformet deretter en detaljert bestilling til Kunnskapssenteret (gjengitt i innledningen).

Opprettelse av arbeidsgruppe og overordnet prosess

Kunnskapssenteret sendte en forespørsel om deltagelse i en arbeidsgruppe til eksperter i fostermedisin, fødsel, gynekologi, allmennmedisin og medisinsk etikk. I tillegg ble Medisinsk fødselsregister og Helsedirektoratet kontaktet. Målet var at fagekspertene sammen med ansatte ved Kunnskapssenteret skulle oppnå enighet om formulering av problemstillinger, metoder og resultater.

Arbeidsgruppen hadde to innledende møter i henholdsvis juni og september 2011. I møtene ble utkast til prosjektplan, metode, arbeidsfordeling og avgrensning av problemstillingen diskutert. Prosjektplanen ble sendt til Norsk gynekologisk forening, Norsk Jordmorforening og Norsk forening for allmennmedisin for orientering.

I de innledende møtene ble vi enige om følgende arbeidsfordeling:

- Fagpanelet besvarer spørsmål om dagens tilbud om ultralydundersøkelse i svangerskapsomsorgen og alternativene for innføring av rutinemessig tidlig ultralydundersøkelser i Norge.
- Kunnskapssenteret oppsummerer det forskningsbaserte kunnskapsgrunnlaget for helseeffekter, diagnostisk nøyaktighet og utformer en modell med analyse av budsjettmessige konsekvenser for innføring av tidlig ultralyd i Norge.
- Kunnskapssenteret sammenfatter resultatene og leder arbeidet.

Et omforent saksdokument ble levert til Nasjonalt råd 21. november 2011.

Arbeidsgruppen har bestått av:

Fagpanel (alfabetisk rekkefølge):

Ganesh Acharya fra Universitetet i Tromsø, Anne Forus fra Helsedirektoratet, Bjørn Hofmann fra Universitetet i Oslo, Synnøve Lian Johnsen fra Haukeland universitetssykehus, Anne Kaasen fra Oslo universitetssykehus, Kari Klungsøyr fra Medisinsk fødselsregister, Trond Markestad fra Haukeland universitetssykehus, Kjell Å. Salvesen fra St Olavs hospital og Norsk teknisk-naturvitenskapelige universitet, Annetine Staff fra Oslo universitetssykehus, Gisle Roksund, allmennlege fra Skien

Fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten:

Vigdis Lauvrak, Inger Natvig Norderhaug, Gunhild Hagen og Espen Movik

Vi takker Marita Heinz og Hege Sletsjøe fra Helsedirektoratet for det systematiske søket etter litteratur, Åse Skår og Liv Giske for hjelp til vurdering av litteratur og uttrekk av data samt Liv Merete Reinar og Torbjørn Wisløff for kommentarer som interne fagfeller.

Gro Jamtvedt

Brynjar Fure
Marianne Klemp

Vigdis Lauvrak

Avdelingsdirektør

Forskningsledere

Prosjektleder

Problemstilling

Rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapsomsorgen tilbys i dag alle gravide i svangerskapsuke 17 - 19. Det er fra flere hold reist spørsmål om å utvide det offentlige tilbudet med en rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11-0 til 13+6 (tidlig ultralyd).

Denne oversikten gir en vurdering av:

- dagens tilbud om ultralydundersøkelse i svangerskapsomsorgen
- alternativene til tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapsomsorgen
- forskningsbasert kunnskap om helseeffekter av rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse
- forskningsbasert kunnskap om diagnostisk nøyaktighet ved ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11-13 og 17-19 for påvisning av tvillinger med felles morkake, alvorlige strukturelle avvik, trisomi 21 (Downs syndrom), trisomi 18 og trisomi 13.
- en modellanalyse med vurdering av budsjettmessige konsekvenser av å innføre rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse i Norge
- etiske aspekter ved å tilby alle gravide en ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11-13.

I tillegg diskuteres betydningen av resultatene for beslutninger og behov for forskning.

Begrepsforklaring og forkortelser

CRL Crown rump lenght

Isse – sete avstand hos fostret

Deteksjonsrate

Antall påviste tilfeller i forhold til totalt antall tilfeller – kan være, men er ikke alltid synonymt med **sensitivitet**.

Diagnostisk nøyaktighet

Studier av diagnostisk nøyaktighet eller treffsikkerhet sier noe om en tests eller undersøkelses evne til å skille mellom ”friske” og ”syke” relativt til en referansetest. Utfallsmål er **sensitivitet** og **spesifisitet** for en konkret diagnose eller tilstand. Ideelt sett er diagnostisk nøyaktighet uavhengig av forekomst av sykdom, men særlig for undersøkelser som innebærer subjektive vurderinger, vil bl.a. forventning om funn påvirke treffsikkerheten. Ved undersøkelse av en generell populasjon er gjerne forekomsten lav av de sykdomsforandringer man leter etter, og antall falske positive svar blir derfor langt flere enn antall sanne funn av sykdom (sanne positive svar). Se også vedlegg 1.

Dikoriot tvillingsvangerskap

Tvillingsvangerskap hvor foster har hver sin morkake (placenta). Tvillinger med ulikt kjønn er alltid dikoriale.

Dobbeltest

Blodprøve av den gravide med analyse av ett hormon og ett protein (beta HCG og PAPP-A), brukt i kombinasjon med nakkeoppklaring, se **KUB**.

Effekt

Effekt av et tiltak omfatter både positive og negative effekter, inkluderer helsemessige effekter (helseeffekter) som kan gi en helsemessig gevinst og effekter som kan oppfattes som negative utfall eller bivirkninger. Vi har i denne rapporten omtalt negative effekter av selve undersøkelsesmetoden under **sikkerhet**

Falsk positiv rate

Brukes om diagnostiske utfall (1-spesifisitet). Falsk positiv rate er antallet test positive av de som fikk et negativt utfall med referansetesten. Ved lav prevalens er dette tilnærmet lik antall falske positive av totalen.

KUB

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

Insidens

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

Lambda-tegn

Markør for tvillingsvangerskap med to morkaker. Bred base (inkluderer to korionhinner og to amnionhinner) ved foten av tykk skillevegg. Én (to sammensmeltet) eller to morkaker og tykk skillevegg (to korion, to amnion).

Meta-analyse

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

Monokoriot tvillingsvangerskap

Tvillingsvangerskap der tvillingene deler en morkake

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

Nakkeoppklaring (Nuchal translucency, NT) en hevelse (ødem) i nakken, særlig synlig hos fostre i perioden 11. til 14. svangerskapsuke. Økt NT er assosiert med økt risiko for avvik, særlig trisomi 21, 18 og 13.

Placenta

Morkake

Prevalens

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

Sikkerhet

Vi har i denne rapporten definert negative effekter eller uønskede hendelser relatert til selve undersøkelsesmetoden som synonymt med engelske safety, dvs frihet fra fare, risiko eller skade.

Rutinemessig undersøkelse

Rutinemessige undersøkelser (kort rutineundersøkelse) er tilbud der en i utgangspunktet frisk populasjon blir gitt ett tilbud om en diagnostisk undersøkelse. Mens **screening** eller masseundersøkelser ofte er målrettet mot en spesifikk tilstand fremstår rutineundersøkelse ofte som mer generell. Skillet mellom en rutineundersøkelse og screening er imidlertid flytende.

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.

Screening

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

Screeningstest

En test som er egnet til å skille friske fra syke i en befolkningsrettet sammenheng. Testen brukes som hovedregel på en antatt 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 test positive med sykdom definert med en referansetest (se vedlegg 1).

Spesifisitet

Angir testmetodens presisjon for å utelukke sykdom. Beregnes som andel av test negative uten sykdom definert med en referansetest (se vedlegg 1).

Test-positivrate

Andel individer som tester positivt i populasjonen som testes.

Trisomi 21

Downs syndrom

Tvilling-transfusjon syndrom

Tilstand som kan oppstå i tvillinggraviditeter der tvillingene deler morkake, pga mulige karanastomoser i korion.

Utfall

Endepunkt som f. eks om fosteret fødes med Downs syndrom, aborteres spontant, fødes friskt, fødes med andre medfødte feil. I studier må det foreligge en klar definisjon av utfallene eller endepunktene og en god beskrivelse av hvordan de måles.

Innledning

Bakgrunn for oppdraget

Rutinemessig ultralydundersøkelse som ledd i den alminnelige svangerskapsomsorgen tilbys i dag alle gravide i svangerskapsuke 17 - 19 (Sosial og helsedirektoratet IS 1174- 2005, Forskningsrådets konsensuskonferanse om ultralyd i svangerskapet 1995). Det er fra flere hold stilt spørsmål om å utvide det offentlige tilbudet med en tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11- 13 (fra uke 11-0 dager til 13+6 dager, heretter kalt tidlig ultralydundersøkelse). Etter forslag fra Helsedirektoratet 14. februar 2011, diskuterte Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten (Nasjonalt råd) saken i rådsmøte 11. april 2011. I møtet ble flere saksdokumenter lagt frem inkludert en rapport og et notat fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Kunnskapssenteret) og et saksdokument fra det fostermedisinske fagmiljøet (se rådets hjemmesider: www.kvalitetogprioritering.no/Saker/Eablering+av+et+offentlig+tilbud+om+tidlig+ultralyd+i+svangerskapet.13841.cms). Under drøftingen ble det påpekt at det var faglig uenighet i forhold til kunnskapsgrunnet om helseeffekter for foster og/eller mor. Rådet fattet følgende beslutning (kopi fra Rådets hjemmeside):

Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten finner ikke at det i dette møtet er lagt frem dokumentasjon for at det er riktig å innføre rutinemessig ultralyd i uke 12 for å oppnå helseeffekter hos foster og/eller mor. Rådet ønsker å få seg forelagt saken i et senere møte der også beregning av nytte knyttet til prioritering av ulike helseproblemer og helseøkonomiske effekter inngår. Rådet ber forslagsstiller i samarbeid med Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og andre relevante fagmiljøer om å bidra til den videre saksutredningen.

Sekretariatet for Nasjonalt råd utformet deretter følgende bestilling til Kunnskapssenteret (kopi fra bestilling):

- 1. En omforent beskrivelse, utarbeidet av de aktuelle fagmiljøene, av dagens svangerskapsomsorg.*
- 2. Utarbeide en systematisk oversikt over diagnostiske og kliniske konsekvenser for mor og foster ved ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11-13 og 17-19,*

sammenlignet med svangerskapsuke 17-19 for å avdekke kromosomavvik, misdannelser, tvillinggraviditeter, terminbestemmelse, og eventuelt andre påvisbare medisinske forhold.

- a. For å vurdere diagnostiske konsekvenser skal ulike mål på diagnostisk treffsikkerhet for de respektive populasjonene beskrives.*
 - b. For å vurdere kliniske konsekvenser ønskes de relevante kliniske endepunktene vurdert, inkludert effekter av etterfølgende tiltak som følge av diagnostisk informasjon.*
- 3. Modellering av dagens ordning sammenlignet med en modellering av hvilke konsekvenser og tilleggsnytte en innføring av tidlig ultralyd eventuelt vil ha. I tillegg bør også eventuell risiko og skade inngå i modellene.*
 - 4. En vurdering av de budsjettmessige konsekvenser ved innføring av ultralyd i svangerskapsuke 11-13 i tillegg til svangerskapsuke 17-19 innen den offentlige svangerskapsomsorgen. Hvis mulig innenfor prosjektets ramme, bes Kunnskapssenteret vurdere om det er grunnlag for å utføre en helseøkonomisk analyse på utvalgte problemstillinger (f.eks behandling av tvillingtransfusjonssyndromtvillingtransfusjonssyndrom).*

Rutinemessig undersøkelse av alle

Rutinemessige undersøkelser av alle, screening, eller masseundersøkelser er tilbud der en i utgangspunktet frisk populasjon blir gitt ett tilbud om en diagnostisk undersøkelse. Det er bred enighet om at målet med slike undersøkelser er å kartlegge risiko for en tilstand eller diagnose som kan behandles, eller som bør følges opp på en annen måte, enn ved fravær av risiko. Risikoen fastsettes av grenseverdier som skiller det normale fra det avvikende, slik at de som tester positivt vil ha økt risiko for en tilstand eller diagnose. Testpositive vil ikke nødvendigvis ha denne tilstanden eller diagnosen. Et testpositivt svar følges opp med en eller flere diagnostiske tester for å avkrefte eller bekrefte diagnosen. Bekreftede tilfeller gis deretter behandling eller annen oppfølging avhengig av funn. En slik tretrinns prosess kalles ofte triage. Et testnegativt svar vil normalt ikke bli bekreftet eller avkreftet.

Den diagnostiske treffsikkerheten eller nøyaktigheten av rutinetesten avgjør hvor mange tilfeller av syke en test kan avdekke, og hvor mange friske som vil kunne få en ubegrunnet mistanke om sykdom og dermed være falske positive. Å innføre en rutinetest eller et screeningsprogram handler imidlertid om mer enn diagnostisk nøyaktighet av selve rutinetesten. Både testsvaret og oppfølgingen som tilbys, eller eventuelt ikke tilbys, kan som helhet gi både tilsiktede og ikke-tilsiktede helsemessige effekter. Spørsmål om helsemessige effekter kan best vurderes på bakgrunn av sammenlignende studier, hvor en strategi for et rutinemessig tilbud om undersøkelse sammenlignes med en annen strategi, eller fravær av et rutinemessig tilbud.

Avgrensning av prosjektet

I arbeidsgruppens innledende møter var det enighet om at tiltaket som skulle vurderes var et tilbud om en tidlig ultralyd gitt til en ikke-selektert gruppe av gravide. Dette omfatter ikke fosterdiagnostisk utredning ved risiko eller indikasjon. Med unntak av spørsmål om felles morkake hos tvillinger, ble derfor studier som bare hadde evaluert effekt av å følge opp en risikopopulasjon ekskludert.

Det ble i bestillingen fremhevet at relevante kliniske endepunkter skulle bli vurdert, inkludert effekter av etterfølgende tiltak som følge av diagnostikk. Begrepet effekt omfatter både positive effekter av tiltaket, det vil si effekter som gir helsegevinst, og negative effekter. For en diagnostisk undersøkelse kan det være negative eller uønskede effekter forbundet med selve undersøkelsen og ikke det diagnostiske utfallet. Denne typen effekter eller bivirkninger har vi omtalt under sikkerhet.

Diagnostisk nøyaktighet sier noe om en undersøkelses evne til å skille mellom ”friske” og ”syke” relativt til en referanse (se vedlegg 1). Utfallsmål er sensitivitet og spesifisitet for en konkret diagnose eller tilstand. Kunnskap om diagnostisk nøyaktighet ble brukt som utgangspunkt for fagpanelet i anslag av hvor mange som kan oppdages med felles morkake, alvorlige strukturelle avvik og trisomi 21, og hvor mange falske positive med behov for oppfølging det vil være ved å gi et tilbud i Norge.

For terminbestemmelse, eller det å bestemme svangerskapets lengde, var arbeidsgruppen enige om at det er usannsynlig at ny forskning om diagnostisk nøyaktighet vil endre konklusjonen i Kunnskapssenterets rapport fra 2008 (Reinar 2008). Denne konkluderte med at det er usikkert om terminbestemmelse med tidlig ultralyd sammenlignet med ultralyd i andre trimester gir helsemessige effekter. Imidlertid vil studier som har sammenlignet et rutinemessig tilbud om tidlig ultralyd og ultralyd i andre trimester vil kunne endre konklusjonen. For spørsmål om svangerskapets lengde inkluderte vi derfor bare studier der det inngikk en relevant kontrollgruppe og som rapporterte helsemessige effekter.

Når det gjelder tvillingsvangerskap var det enighet om å avgrense dette til spørsmål om felles morkake. Konklusjonene om diagnostisk nøyaktighet for påvisning av medfødte hjertefeil gitt i Kunnskapssenterets publikasjon (Norderhaug 2011) ble antatt å stå ved lag. For misdannelser var det enighet om å bruke begrepet strukturelle avvik, og å avgrense vurderingen til studier som hadde sett på strukturelle avvik som en helhet. For kromosomavvik var det enighet om å avgrense til trisomier.

Bestillingen omfattet ikke å vurdere etiske, sosiale og juridiske konsekvenser av tidlig ultralydundersøkelse, eller å utrede brukerperspektivet (mor og fars ønsker, forventninger og erfaringer). Arbeidsgruppen bestemte likevel at det var riktig å inkludere et eget kapittel om etiske spørsmål. Vi har ikke vurdert sosiale og juridiske konsekvenser, eller hentet inn informasjon om gravides ønsker.

Mål for rapporten

Målet med oversikten er å beskrive dagens tilbud om ultralydundersøkelser i svangerskapsomsorgen, alternative strategier for å innføre et tilbud om en rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse til alle som en del av svangerskapsomsorgen, forskningsbasert kunnskap om helseeffekter for mor, foster og barn av å innføre et slikt tilbud, diagnostisk nøyaktighet av relevante rutinetester samt betydningen dette har for antallet med behov for oppfølging. Vi har også vurdert budsjettmessige konsekvenser frem til påvist diagnose ved relevante strategier om et rutinemessig tilbud om tidlig ultralyd til alle, sammenlignet med fravær av et slikt tilbud.

Overordnet metode

I to innledende møter ble spørsmålene formulert i en prosjektplan som også la grunnlag for arbeidsfordelingen. Rapporten består av åtte resultatkapitler med ulike metodologiske tilnærminger gjengitt i hvert enkelt kapitel. Nedenfor har vi derfor bare forklart den overordnede prosessen.

Spørsmål om dagens tilbud og alternative strategier ble hovedsakelig besvart av fagpanelet. Vurderingen av etiske utfordringer var opprinnelig ment som del av diskusjonen utformet av Bjørn Hofman og Trond Markestad, men ble under ferdigstilling av rapporten løftet frem som et eget resultatkapitel. De systematiske oversiktene om effekt og diagnostisk nøyaktighet, og den økonomiske vurderingen, bygger på Kunnskapssenterets metodehåndbok "Slik oppsummerer vi forskning" (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2011) og ble i hovedsak utført av medarbeidere fra Kunnskapssenteret. Hovedprinsippene for dette arbeidet er systematikk og etterprøvbarhet. Kunnskapssenteret sammenfattet resultatene. Hele arbeidsgruppen stilte seg bak konklusjonene i et saksdokument for Nasjonalt råd som ble utformet på bakgrunn av resultater av prosjektet. Saksdokumentet ble behandlet i Nasjonalt råd 5. desember. Etter behandlingen i Nasjonalt råd ble de økonomiske analysene gjentatt med små justeringer i parametrene. Den endelige rapporten bygger for øvrig med små justeringer på de samme resultatene som saksdokumentet. I forhold til saksdokumentet er det ingen vesentlige endringer i konklusjonene.

Innholdsmessig dekker rapporten det vi normalt kaller en HTA-rapport, men på grunn av tidsfrister har prosessen vært raskere og kvalitetssikringen av sluttproduktet vært noe forenklet. Rapporten publiseres derfor som en hurtigoversikt.

Dagens svangerskapsomsorg med vekt på ultralydundersøkelser

Bakgrunn

Dette kapitlet besvarer Nasjonalt råds ønske om en omforent beskrivelse av dagens svangerskapsomsorg. Fagpanelet tolket at det var ultralydundersøkelser i svangerskapsomsorgen og dagens fosterdiagnostikk, og ikke svangerskapsomsorgen som helhet, som skulle være fokus for denne beskrivelsen.

Metode

Etter de innledende møtene, utarbeidet arbeidsgruppen en rekke spørsmål (se nedenfor) som ble besvart av fagpanelet basert på egen kunnskap, data fra Medisinsk fødselsregister og andre siterte kilder. Prosjektleder innarbeidet utkastet i rapporten.

Tilbud som skal beskrives

Ultralyd i den alminnelige svangerskapsomsorgen

Ultralyd ved fosterdiagnostikk

Ultralyd under svangerskapet som ikke dekkes av det offentlige.

Spørsmål som skal besvares for hvert tilbud

Hvem får tilbudet?

Når i svangerskapet gis det?

Hvor mange benytter seg av tilbudet?

Hva er formålet med undersøkelsen?

Hva slags oppfølging gis ved positive funn?

Hva vet vi om konsekvenser av positive funn basert på nasjonale registerdata?

Hvilke behandlingalternativ foreligger?

Påvirker tidspunkt for påvisning behandlingen?

Spørsmål om registerdata

Hvor mange levende fødte, dødfødte og nemndbehandlede aborter er det i Norge per år? Det ble presisert at tallene skulle beskrive både totalt antall og tall for ulike alvorlige avvik (fordelt på hovedkategorier), og når i svangerskapet avviket ble påvist.

Hvor mange tvillingfødsler (levende fødte og dødfødte) og antall med delt morkake er det per år i Norge.

Når oppdages tvillinggraviditeter?

Hvor mange får laserbehandling?

Hva er utfallet av behandlingen for norske pasienter?

Følgende spørsmål ønskes også om mulig å få besvart:

- Hvor mange kvinner får utført fosterdiagnostikk?
- På hvilket tidspunkt i svangerskapet er fosterdiagnostikken gjennomført
- Hvor mange som har fått fosterdiagnostikk velger svangerskapsavbrudd?
- Hvor mange kvinner som fødte barn med kromosomavvik/andre misdannelser fikk fosterdiagnostikk?
- Hvor mange barn født med alvorlig hjertefeil oppdages i fosterlivet

Avgrensning

Fagpanelet har i dette kapitlet ikke besvart spørsmål om klinisk effekt og diagnostisk nøyaktighet av ultralydundørsøkelser i svangerskapsomsorgen, siden dette fremkommer i egne kapitler basert på systematisk søk etter forskningslitteratur.

Resultater

Formål og organisering av svangerskapsomsorgen i Norge

Formålet med svangerskapsomsorgen er nedfelt i NOU 17 1984. Dette formålet er gjentatt i Nasjonale retningslinjer fra 2005 (Sosial og helsedirektoratet IS 1174 fra 2005) og Stortingsmelding nr 12 2009 "En gledelig begivenhet". Av disse fremgår følgende:

Formålet med svangerskapsomsorgen er å sikre at svangerskap og fødsel forløper på en naturlig måte:

- slik at morens somatiske og psykiske helse og hennes sosiale velvære blir best mulig
- sikre fosterets helse slik at det kan fødes levedyktig og uten sykdom eller skade som kunne vært forhindret
- oppdage og behandle sykdom og andre helsetruende forhold hos moren, slik at svangerskapet medfører minst mulig risiko for henne og barnet

De Nasjonale retningslinjene anbefaler at friske gravide får tilbud om åtte kontroller inkludert en ultralydundørsøkelse i svangerskapsuke 17 - 19. Det offentlige tilbudet til friske gravide er en kommunal oppgave som, med unntak av ultralydundørsøkelsen i svangerskapsuke 17 - 19, tilbys i helsestasjon, av jordmor, fastlege eller annen lege med kommunal avtale. Første konsultasjon er anbefalt i svangerskapsuke 8 - 12. Ved den første konsultasjonen bør kvinnen få informasjon om hvilke valgmuligheter hun har for svangerskapsomsorg, få råd om levevaner og en oversikt over rutineundersøkelser og stønadsmuligheter. Bioteknologiloven regulerer fosterdiagnostikk,

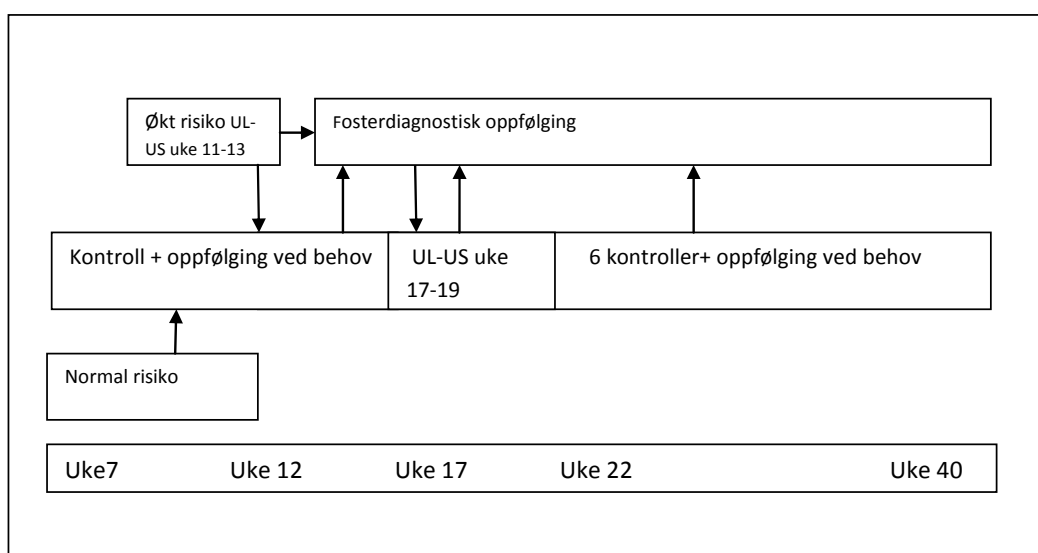
herunder ultralydundersøkelser. I følge bioteknologiloven er fosterdiagnostikk en undersøkelse som har som formål å påvise eller utelukke sykdom eller utviklingsavvik hos fosteret. Rutineundersøkelsen i svangerskapsuke 17 – 19 anses ikke som fosterdiagnostikk. Skillet mellom en rutineundersøkelse og fosterdiagnostikk er nærmere beskrevet i Helsedirektoratets evaluering av bioteknologiloven fra 2011 (Helsedirektoratet IS 1897-2011). Helsedirektoratet har i tillegg til de nasjonale retningslinjene for svangerskapsomsorgen fra 2005 utarbeidet en egen veileder til helsepersonell om ultralydundersøkelser i svangerskapsomsorgen (Sosial- og helsedirektoratet IS23-2004) og brosjyrer som gir informasjon til gravide om svangerskapsomsorgen og fosterdiagnostikk (Sosial- og helsedirektoratet IS1228- 2002, ISIS 1313 -2006, IS1245-2005). Dersom den gravide har krav på fosterdiagnostikk (se nedenfor), er anbefalingen i retningslinjen at det tilbys en tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 -0 dager til 13+6 dager (heretter kalt tidlig ultralyd eller ultralyd i svangerskapsuke 11 - 13) som eventuelt kombineres med en blodprøve (se nedenfor). Denne typen tidlige ultralydundersøkelser kan bare utføres ved godkjent virksomhet, og gis av spesialopplært personale ved en av landets seks fosterdiagnostiske sentre.

Ultralyd i den alminnelige svangerskapsomsorgen

Omfang og organisering av rutinetilbud i svangerskapsuke 17 - 19

Den første av i alt 8 anbefalte svangerskapskontroller tilbys mellom svangerskapsuke 7 - 12, den andre anbefalte kontrollen er en ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17 - 19 (se figur 1).

Figur 1 Ultralydundersøkelse i svangerskapsomsorgen



Ved normalt svangerskapsforløp og normal risiko anbefales totalt åtte undersøkelser inkludert en ultralydundersøkelse (UL-US) i svangerskapsuke 17-19. Ved kjent risiko for sykdom eller avvik, inkludert alder over 38 år, anbefales en fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11-13. Ytterligere undersøkelser inkludert fosterdiagnostikk kan ved medisinsk indikasjon tilbys når som helst i svangerskapet

Tilbud om en ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17 - 19 ble innført i Norge i 1986. Oppslutningen fra gravide kvinner har vært stor. Undersøkelsen er frivillig og de fleste gravide (98 %) tar i dag imot dette tilbudet (Tegnander 2006). Basert på tall for antall levende fødte og dødfødte fra Medisinsk fødselsregister kan vi anslå at det blir utført mer en 60 000 undersøkelser av gravide i uke 17 - 19. Organisering av ultralydundersøkelsen i uke 17 - 19 varierer, men den foregår vanligvis ved nærmeste fødepoliklinikk av spesialopplærte jordmødre eller gynekologer.

Formål og innhold ultralyd i uke 17 - 19

Ultralydundersøkelsen i svangerskapsuke 17 - 19 har først og fremst et medisinsk formål. Dette formålet ble slått fast ved en konsensuskonferanse arrangert av Norges forskningsråd i 1995 (NAVF 1995). Undersøkelsen er en gjennomgang av foster og livmor for å få informasjon om svangerskapets lengde og forventet tidspunkt for fødsel (termin), antall fostre, morkakens plassering, mengde fostervann, og fosterets anatomi og utvikling. De fleste avdelinger bruker elektroniske skjemaer for å registrere:

- antall fostre
- morkakens plassering
- fostervannsmengde
- biometriske målinger for å bestemme svangerskapets lengde og fosterets utvikling.

Det gjøres også en orienterende undersøkelse av fosterets anatomi. Det er vanlig med avkrysningsbokser for alle organsystemer, der man haker av at undersøkeren ikke har sett patologi (avvikende funn). Det er med andre ord ikke en dokumentasjon på at fosteret er normalt, men på at undersøkeren ikke har avdekket noe galt. Før ultralydundersøkelsen skal kvinnen/paret få informasjon om undersøkelsens formål og innhold. Det skal informeres om at undersøkelsen er frivillig. Kvinnen/paret skal få informasjon om at undersøkelsen kan avdekke utviklingsavvik hos fosteret. Ved mistanke om utviklingsavvik skal undersøkeren konferere med ultralydkompetent lege (gynekolog). Ved normale funn er det ikke nødvendig med videre henvisning. Hvis undersøkelsen påviser eller gir mistanke om utviklingsavvik hos fosteret, skal den gravide, dersom hun ønsker det, henvises til videre utredning ved et fostermedisinsk senter.

Krav til kompetanse og utstyr i forbindelse med ultralyd i uke 17-19

Ultralydundersøkelser som utføres i Norge som ledd i svangerskapsomsorgen (dvs ikke fosterdiagnostikk), gjøres av spesialopplærte jordmødre og av spesialister i fød-

selshjelp og kvinnesykdommer. Mange jordmødre har videreutdanning i ultralyddiagnostikk fra NTNU¹.

Spesialister i fødselshjelp og kvinnesykdommer må under sin utdannelse dokumentere at de har utført:

- 100 rutineundersøkelser av gravide i svangerskapsuke 18
- 50 vaginale ultralydundersøkelser ved gynekologiske problemstillinger
- 50 vaginale ultralydundersøkelser av gravide (1. trimester ultralyd)
- 50 ultralydundersøkelser i 3. trimester (fostervekst og lignende)
- 50 Dopplerundersøkelser av arteria umbilicalis

I tillegg må leger i spesialistutdanningen for fødselshjelp og kvinnesykdommer ha et 5 dagers ultralydkurs (med eksamen). De må også ha timer med valgfrie kurs, og mange velger ultralyd som tilleggskurs. I Norge er det ikke spesielle krav til ultralydutstyr som brukes, utover de krav som gjelder for annet medisinsk-teknisk utstyr. I andre land f. eks Danmark og England stilles det spesifikke tilleggskrav.

Ultralyd ved medisinsk indikasjon

Omfang og organisering av ultralyd ved medisinsk indikasjon

Ultralyd utføres også på andre tidspunkter i svangerskapet, for å avklare en klinisk situasjon. Det er dessuten anledning til å utføre ultralydundersøkelse på medisinsk indikasjon, dersom den gravide er urolig for om svangerskapet utvikler seg normalt. Undersøkelsen utføres normalt av gynekolog eller ved fødepoliklinikkene. Dersom ultralydundersøkelsen påviser eller gir mistanke om utviklingsavvik hos fosteret, skal den gravide, dersom hun ønsker det, henvises til videre utredning ved en virksomhet som er godkjent for fosterdiagnostikk (Sosial- og helsedirektoratet IS23-2004).

Formål og innhold av ultralyd ved medisinsk indikasjon

Alle slike undersøkelser må avklare om fosteret lever. De mest vanlige medisinske indikasjoner for ultralydundersøkelser tidlig i svangerskapet er at livmorens størrelse ikke er i samsvar med antatt varighet av graviditeten, blødning, smerter, datering eller uro for at svangerskapet ikke utvikler seg normalt. Formålet med ultralydundersøkelsen er å avklare en klinisk situasjon. Helsepersonell som utfører undersøkelsen kan vurdere hvor langt det er indisert å undersøke i samsvar med egen kompetanse. Det kan være en begrenset undersøkelse for å vurdere årsak til blødning,

¹ Utdanningens formål er å forstå og utøve ultralyd i svangerskapets andre og tredje trimester, framstille kvalitativt gode ultralydbilder som til sammen utgjør en fullstendig diagnostisk undersøkelse, bidra til at den gravide blir tatt hånd om både psykisk og fysisk, følge opp intensjonene vedrørende undervisning som er skissert i konsensusuttalelsen om ultralyd i svangerskapet og å skape interesse for forskning og videreutvikling av ultralyddiagnostikk. Fra 2011 er dette omgjort til heltidsstudium, og det faglige innholdet er utvidet med ekstra fokus på fosterhjerterundersøkelsen og Doppler ultralyd av navlesnorsarterien (arteria umbilicalis) og livmorsarterien (arteria uterina). Dette sikrer at studenten får et bredere faglig ståsted (www.ntnu.no/lbk/ulstudie).

antall fostre og morkaker, eller det kan være en mer omfattende undersøkelse med biometriske målinger for å bestemme svangerskapets lengde, undersøke fosteranatomen, og eventuelt nakkeoppklaring. Undersøkeren vil i så fall kunne indikere om fosteret har en påfallende stor nakkeoppklaring, eller andre avvik. Det er anbefalt at jordmor eller lege henviser til ultralydundersøkelse dersom morkaken ved rutineundersøkelsen ligger nær eller dekker indre livmorsmunn, og dersom det i svangerskapsuke 36 - 37 er mistanke om avvikende leie slik at dette kan diagnostiseres og følges opp videre (IS1174- 2005).

Påvisning av tvillingsvangerskap og tvillinger med felles morkake

I perioden 1967-1987 var tvillingraten i Norge konstant, og utgjorde 1 % av antall fødte barn hvert år. I perioden 1988-2004 økte andel tvillinger til 1.9 % (Tandberg 2007). Tvillingsvangerskap påvises enten ved rutineundersøkelsen i svangerskapsuke 17-19 eller tidligere i svangerskapet på grunnlag av medisinsk indikasjon. Både mor og foster har økt forekomst av komplikasjoner under tvillingsvangerskap og fødsel. Tvillinger kan ha hver sin morkake (dikoriale) eller felles morkake (monokoriale). Tvillinger med felles morkake har økt risiko for utviklingsavvik, intrauterin fosterdød, vekstavvik og spesielle komplikasjoner (f. eks tvillingtransfusjonssyndrom). I tillegg har tvillingsvangerskap med felles morkake og felles fostersekk (amnion) en svært høy risiko for navlestrengskomplikasjoner. I følge Medisinsk fødselsregister er antall tvillingsvangerskap nå ca 1000 per år i Norge. Antall tvillinger med felles morkake er noe usikkert, men omfatter ca 15- 30 % (mellom 150 og 300 svangerskap per år i Norge) av tvillingsvangerskapene (Lutfi 2004, Oldenburg 2011). TvillingtransfusjonssyndromTvillingtransfusjonssyndrom oppstår i ca 12- 15 % av svangerskap der tvillingene har felles morkake (Lutfi 2004, Sebire 2000), noe som gir et anslag på ca. 30 svangerskap i Norge per år med tvillingtransfusjonssyndrom.

Tidlig i svangerskapet (svangerskapsuke 11-14) er det mulig å se etter markører for to morkaker (Lambda-tegn;dikoriale) eller en morkake (T-tegn;monokoriale) og om tvillinger har felles fostersekk (monoamniotiske). Senere i svangerskapet kan disse tegnene forsvinne, og det kan dermed være svært vanskelig å avgjøre om det er di- eller monokoriale tvillinger ved ultralydundersøkelsen i svangerskapsuke 17 – 19 med mindre tvillingene har ulikt kjønn.

Oppfølging av tvillingsvangerskap med felles morkake

Det er anbefalt at tvillingsvangerskap blir fulgt opp med hyppigere kontroller og ultralydundersøkelser fra svangerskapsuke 22 (Norsk gynekologisk forening 2008), og ulik svangerskapsoppfølging og forløsning av monokoriale og dikoriale tvillinger slik det for eksempel er beskrevet i nye engelske retningslinjer fra høsten 2011 (NICE 2011). Tvillinger med felles morkake følges opp med hyppigere kontroller i svangerskapet enn tvillinger som har hver sin morkake. Dersom morkakestatus ikke er avklart, er oppfølgingen den samme som for tvillinger med felles morkake. Dødeligheten for en eller begge tvillingene ved tvillingtransfusjonssyndromtvillingtransfusjonssyndrom er opp mot 80 % dersom tilstanden ikke behandles i svangerskapet

(El Kateb, Roberts 2008). Derfor er morkakestatus viktig å avklare, og er blant annet anbefalt i nye retningslinjer fra England (NICE 2011). Ekstra ultralydundersøkelser av gravide foregår da som regel ved et fosterdiagnostisk senter.

Dersom tvillingtransfusjonssyndrom/tvillingtransfusjonssyndrom utvikler seg til en alvorlig tilstand, er det flere mulige behandlingsmetoder:

- laserkoagulasjon av blodårene i placenta,
- amnioreduksjon der overflødig fostervæske fjernes
- septostomi der fosterhinnen punkteres
- selektiv abort

Forfatterne av en Cochrane-oversikt fra 2008 (Roberts 2008) konkluderer med at laserkoagulasjon gir bedre overlevelse både i svangerskap og nyfødtp perioden sammenlignet med tradisjonell amnioreduksjon. Laserkoagulasjon er ikke etablert i Norge, men tilbys via internasjonalt samarbeid. Fagpanelet anslår at rundt 15 gravide sendes til behandling i utlandet per år. Antageligvis vil de fleste behandlede unngå svangerskapsavbrudd (Roberts 2008). Vi har ikke innhentet informasjon om utfallet til norske gravide og fostre som får behandling.

Ultralyd uten medisinsk indikasjon

Omfang og organisering av ultralyd uten medisinsk indikasjon

Vi vet at et økende antall gravide under 38 år etterspør og får ultralydundersøkelse tidlig i svangerskapet. I mange tilfeller innebærer dette også måling av nakkeoppklaring. Mange kvinner får også utført ultralydundersøkelse senere i svangerskapet, etter svangerskapsuke 18, ofte såkalte "souvenir scans" med tredimensjonale bilder av fosteret. Det er hovedsakelig private virksomheter som utfører denne type undersøkelser. Det er ingen felles kvalitetssikring av dette tilbudet i Norge. Vi vet ikke hvor mange som har fått ultralydundersøkelse uten medisinsk indikasjon (etter eget ønske).

Formål og innhold av ultralyd uten medisinsk indikasjon

Ultralydundersøkelser uten medisinsk indikasjon regnes ikke som god klinisk praksis (Sosial- og helsedirektoratet 2004).

Dagens situasjon for ultralyd uten medisinsk indikasjon

Flere lokale undersøkelser utført i Norge tyder på at over halvparten av kvinnene som kommer til ultralyd i svangerskapsuke 18, har fått utført ultralydundersøkelse tidligere i svangerskapet. Dette bekreftes blant annet i en pilot til en nasjonal undersøkelse om erfaringer med svangerskapsomsorgen beskrevet i et notat fra Kunnskapssenteret i 2011 (Iversen 2011). Vi antar at det er store regionale forskjeller. Vi vet ikke hvor stor andel av disse kvinnene som har fått tidlig ultralyd på medisinsk indikasjon, og hvor stor andel som har fått ultralydundersøkelse uten medisinsk indikasjon, det vil si etter eget ønske.

Tidlig ultralyd som fosterdiagnostikk

Omfang og organisering av ultralyd som fosterdiagnostikk

I bioteknologiloven er ultralydundersøkelser som har som formål å påvise eller utelukke sykdom eller utviklingsavvik hos fosteret, regulert som fosterdiagnostikk på lik linje med andre fosterdiagnostiske metoder (Sosial- og helsedirektoratet 2004).

I Norge tilbys fosterdiagnostikk:

- til gravide som er 38 år eller eldre
- hvis kvinnen selv eller hennes partner
 - tidligere har fått et barn eller foster med alvorlig sykdom eller utviklingsavvik, for eksempel kromosomfeil.
 - har økt risiko for alvorlig sykdom hos fosteret og tilstanden kan påvises, for eksempel arvelige sykdommer.
 - bruker medisiner som kan skade fosteret, for eksempel ved epilepsi hos mor
- hvis en ultralydundersøkelse har påvist tegn til utviklingsavvik hos fosteret
- hvis, 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

Tilbudet om fosterdiagnostikk omfatter tidlig ultralyd i svangerskapsuke 11-13, blodprøver og genetisk veiledning.

I følge tall rapportert inn til Helsedirektoratet i 2008 og 2009 får ca. 10 %, det vil si ca. 6000 gravide, en fosterdiagnostisk utredning. Disse tallene gir ikke sikker informasjon om hvor mange undersøkelser som er utført på hvilken indikasjon. I følge Medisinsk fødselsregister er ca 1000 gravide 38 år eller eldre ved fødsel. Anslagsvis utføres det i Norge ca 1500 fostervannsprøver eller morkakeprøver per år. En fosterdiagnostisk utredning omfatter som regel ultralydundersøkelser, og det er anbefalt at gravide som omfattes av rett til fosterdiagnostikk, tilbys en slik undersøkelse i svangerskapsuke 11-13, eventuelt kombinert med blodprøve (KUB-test). En påvist økt risiko for avvik etterfølges ofte av et tilbud om fostervanns- og morkakeprøve. Gravide med kjent risiko kan velge å gå direkte til en slik prøve uten å få påvist økt risiko ved ultralydundersøkelsen. Fostervanns- og morkakeprøver kan føre til spontanabort (0,5 -1 % risiko) (Alfirevic 2003), og risikoen for avvik må veies opp mot risikoen for spontanabort. I Trondheim ble det i følge fagpanelet gjennomført en studentoppgave på en ikke-selektert populasjon av 27634 gravide i 1998 -2007. Oppgaven viste reduksjon i antall fostervannsprøver hos kvinner over 38 år etter innføring av KUB.

I følge tall rapportert til Helsedirektoratet oppdages sykdom eller avvik hos mellom 15 % og 20 % av fostrene som blir undersøkt ved en fosterdiagnostisk undersøkelse. Basert på antall utløste DRG-takster for fosterdiagnostiske undersøkelser (takst P914Q) i andre tertial av 2011 ble det utført 14 775 fosterdiagnostiske undersøkelser,

noe som gir et anslag for hele 2011 på 44 325 fosterdiagnostiske undersøkelser. Indikasjonene som ligger til grunn for taksten er gjengitt i vedlegg 6. Vi har ikke undersøkt hvor mange ganger hver enkelt indikasjon har gitt utslag i bruk av taksten.

Formål og innhold av den fosterdiagnostiske ultralydundersøkelsen

I Norge anbefales det at kvinner som skal ha fosterdiagnostikk, først får tilbud om risikovurdering basert på alder, og måling av nakkeoppklaring (engelsk nuchal translucency, NT) kombinert med en blodprøve (KUB-test). Blodprøven kan utføres i svangerskapsuke 8-14 og påviser mengde PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) og fritt beta-hCG (choriongonadotropin). Den gravide kan også tilbys en blodprøve i svangerskapsuke 15-18, hvor en måler alfaføtoprotein, østriol og beta-hCG. Denne prøven blir derfor kalt trippeltest. Både dobbeltesten og trippeltesten kan avdekke risiko for at fosteret har tre kopier (trisomi) av kromosom 13, 18 eller 21. Hensikten er å redusere behovet for fostervannsprøver, og dermed redusere risikoen for spontanabort som følge av prøvetakningen.

Fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 - 13 omfatter:

- vurdering av antall fostre og morkaker
- påvisning av hjerteaktivitet
- biometriske målinger.

Biometriske målinger inkluderer måling av isse-sete lengde (CRL crown rump length: isse-sete avstand) for å bestemme svangerskapslengde, BPD (biparietal diameter: måler avstand mellom "ørene" – dvs. ytre del av skallebena i tverrvidden), HC (hodeomkrets) og eventuelt FL (femurlengde; lengde på lårbeinet) for å bestemme svangerskapslengde. Måling av nakkeoppklaring (nuchal translucency, NT) gjøres for å beregne risiko for kromosomavvik (trisomier).

I tillegg gjøres orienterende undersøkelse av fosteranatomi. Hvor grundig den orienterende undersøkelsen av fosteranatomi blir utført kan variere, men vanligvis skal man dokumentere at man har sett hjertets firkammersnitt, magesekken, urinblæren (størrelse er viktig), hodefasong, ryggrad og ekstremitetene (armer og ben). Det gjøres måling av hjertefrekvens, og man ser på hjertets posisjon. Ved disse målingene kan det oppdages avvik som vil ha behov for fosterdiagnostisk utredning.

Terskelverdier for funn ved fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11-13

Økt nakkeoppklaring (NT) hos fosteret er en markør for kromosomavvik (trisomier) og hjertefeil. Økt nakkeoppklaring kan også være tegn på andre utviklingsavvik eller syndromer, som for eksempel skjelettdysplasier, mellomgulvsbrokk (diafragmahernie) og alvorlig navlebrokk (omphalocele). Det er over 50 ulike tilstander og syndromer som kan mistenkes på bakgrunn av økt nakkeoppklaring (ref www.fetalmedicine.com). Nakkeoppklaring øker med fosteralderen. Verdier over 95 % persenti-

len (det vil si verdier som er sett hos færre enn 5 % av normale fostre), eller nakkeoppklaring $\geq 3,5$ mm (som svarer til 99 % persentilen uavhengig av svangerskapslengde) brukes som terskelverdier for oppfølging med hensyn til økt risiko for utviklingsavvik. Mens 95 % persentilen gir bedre sensitivitet for å oppdage fostre med kromosomfeil (mer effektiv for å finne fostre med kromosomfeil, men flere falske positive) vil terskelverdier ved 3,5 mm (99 % persentilen) gi bedre spesifisitet (bedre til å klassifisere friske som friske, altså færre falske positive), men mindre effektiv for å oppdage fostre med trisomier.

Måling av nakkeoppklaring, andre biometriske mål som angir fosterets alder (CRL), kvinnens alder og eventuelt tidligere fødte barn med kromosomavvik kan kombineres for å gi den gravide en individuell risiko som uttrykkes som f. eks 1: 1000 eller 1:100 for at fosteret har trisomi 13, 18 eller 21. I KUB-testen kombineres ultralyd-funn med resultat av blodprøven. Kunnskapscenterets rapport fra 2008 konkluderer med at KUB er en effektiv metode for å finne fostre med økt risiko for Downs syndrom, og gir en høyere sensitivitet enn ultralydundersøkelse (med måling av nakkeoppklaring) alene, eller risikovurdering basert på mors alder (Reinar 2008). Det vil si at KUB oppdager flere foster med risiko for kromosomfeil.

Risikoberegningen avgjør den videre oppfølgingen. Noen sentre gir tilbud om morkakeprøve umiddelbart dersom risiko for kromosomfeil er høyere enn 1:100 (som for eksempel 1:80, 1:75 etc.). Ved risiko mellom 1:100 og 1:250 gis tilbud om fostervannsprøve i svangerskapsuke 15-16. Andre sentre differensierer mellom ulike typer kromosomfeil, og tilbyr videre utredning med morkakeprøve eller fostervannsprøve ved risiko $\geq 1:150$ for trisomi 13 eller 18; og risiko $\geq 1:250$ for trisomi 21.

Hvis risiko for trisomi er lavere enn 1:250, anbefales det ikke videre prøvetaking, fordi risiko for abort er 2-3 ganger høyere enn risiko for å påvise kromosomfeil. Dette praktiseres ved alle de fostermedisinske sentrene. Gravide får likevel utført slik prøve etter eget ønske dersom de har generell rett til fosterdiagnostikk.

Når det gjelder diagnostisk oppfølging av en risikopopulasjon, vil det avhenge av funn og type undersøkelse (se nedenfor).

Krav til kompetanse og innhold ved fosterdiagnostisk ultralyd

Fosterdiagnostiske undersøkelser utføres bare av spesialopplært personale ved en av landets fem fostermedisinske sentre. Rapporten "Evaluering av bioteknologiloven. Status og utvikling på fagområdene som reguleres av loven" peker på at kvalitetssikring av ultralydmålinger er viktig for å oppnå gode resultater (Helsedirektoratet IS-1897 2011). En liten systematisk unøyaktighet i målemetoden kan få store konsekvenser. Systematisk feilmåling av nakkeoppklaring, for eksempel at den måles til å være 0,5 mm mindre enn den er, kan redusere oppdagelse av trisomi 21 og andre avvik med 18 %. Måleforskjeller på 0,1 mm for mye til 0,2 mm for liten nakkeopp-

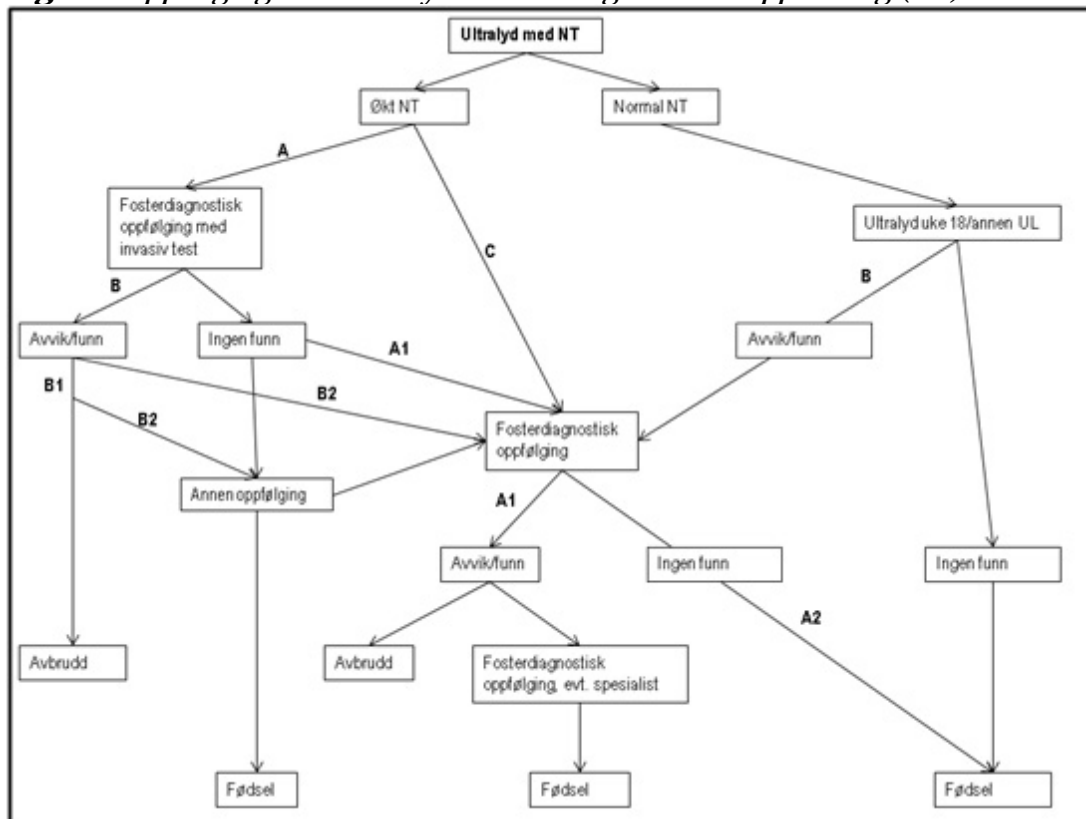
klaring gir endringer i falsk positiv rate (måler avvik hos friske fostre) og falsk negativ rate ("normal" måling hos fostre med kromosomavvik).

Ved de norske fostermedisinske sentrene utføres slike undersøkelser av helsepersonell med spesialopplæring og de fleste har også egen internasjonal godkjenning. Sentrene er selv ansvarlige for kvalitetssikring av undersøkelsene. Flere norske sentre krever at alle som utfører tidlig ultralydundersøkelse har godkjenning/sertifisering fra Fetal Medicine Foundation (www.fmf.uk). Denne må fornyes hvert år.

Fosterdiagnostisk oppfølging av gravide ved funn

Figur 2 viser mulig oppfølging av gravide etter en fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse etter måling av nakkeoppklaring.

Figur 2 Oppfølging etter ultralyd med måling av nakkeoppklaring (NT)



Oppfølging ved normal nakkeoppklaring:

Hvis nakkeoppklaring er normal, får den gravide kvinnen ny ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17 - 19. Hvis undersøkelsen i svangerskapsuke 17 - 19 ikke avdekker utviklingsavvik eller annet som krever oppfølging, følger hun vanlig oppsett med kontroller etc. (jfr retningslinjer for svangerskapsomsorgen (Sosial og helsedirektoratet 2004). Hvis ultralydundersøkelsen i svangerskapsuke 17 - 19 avdekker avvik, blir dette fulgt opp videre ved et fostermedisinsk senter (se løp A1 og A2, og A). Kvinner som ikke får utført tidlig ultralydundersøkelse med måling av nakkeoppklaring, føl-

ger samme løp.

Oppfølging ved økt nakkeoppklaring eller funn ved ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17-19:

Hvis nakkeoppklaringen er økt, kan det være aktuelt å først utføre en ny fosterdiagnostisk undersøkelse for å bekrefte funnet. Deretter er det flere alternative veier:

A: Den gravide kan velge invasiv prøve. Hvis prøven viser normale kromosomer, henvises til fostermedisinsk ultralyd.

A1: Ved funn ved ultralydundersøkelsen, er videre oppfølging ofte flere ultralydundersøkelser. Funn ved ultralyd kan også føre til invasiv prøve, og nytt løp under A og B.

A2: Hvis det ikke er funn, følger den gravide et vanlig forløp med kontroller etc.

B: Hvis den invasive prøven viser kromosomfeil hos fosteret, er det to mulige valgssituasjoner.

B1: Den gravide velger å avbryte svangerskapet (abort).

B2: Den gravide velger å fortsette svangerskapet med videre oppfølging, for eksempel fostermedisinsk ultralydundersøkelse hos spesialist. Da kan hun komme inn i forløp A1 eller A2.

C: Økt nakkeoppklaring, men den gravide ønsker ikke å få utført en invasiv prøve.

C1: Hun blir henvist til fostermedisinsk ultralyd. Hvis det ikke gjøres funn, følger hun løp A2 videre. Hvis det gjøres funn, kan hun komme inn i oppsett A1.

Kvinnen velger selv hvilke tilbud hun vil benytte seg av. Det gjelder også oppfølging og etterundersøkelser, inkludert invasive prøver.

Oppfølging ved konkret risiko uten forutgående måling av nakkeoppklaring

Kvinner med konkret risiko kan noen ganger gå direkte til fostermedisinsk ultralyd, dersom det ikke forventes kromosomavvik og lidelsen/avviket er mulig å oppdage på ultralyd. Denne undersøkelsen vil skje før rutineultralydtidspunktet i svangerskapsuke 17 - 19, og noen ganger gjentas undersøkelsen på et senere tidspunkt. Mange av disse kvinnene får også tilbud om invasiv prøve, dersom de ønsker det. Dersom ultralydundersøkelse påviser andre utviklingsavvik hos fosteret, kan kvinnen også inngå i et oppfølgingsprogram som for eksempel innebærer at forløsningsmetode, fødested og/eller fødselstidspunkt må planlegges spesielt.

Oppfølging med tilleggsundersøkelse av hjertet

Noen ganger gjøres tilleggsundersøkelser for å få informasjon om risiko for avvik hos fosteret, disse gjøres i hovedsak ved fosterdiagnostiske sentre. En utvidet undersøkelse av hjertets anatomi (utgangen av de store kar, eventuelt med tillegg av farge-Doppler eller spektral-Doppler) gjøres bare ved indikasjon av få, svært kompetente undersøkere. Dette gjøres som ledd i fosterdiagnostisk undersøkelse.

Oppfølging med fostervannsprøver og morkakeprøver

Både morkake og fostervann inneholder celler med samme arvemateriale som fosteret. Prøvene blir vanligvis tatt ved at legen stikker en tynn kanylen gjennom den gravides mage og inn i livmoren. Morkakeprøve kan også tas via skjeden, ved å føre en tynn biopsitang gjennom livmorhalsen inn til morkaken. Legen bruker ultralyd under hele prøvetakingen for å se hvor kanylen/biopsitangen er for ikke å skade fosteret. Fostervannsprøve eller morkakeprøve er nødvendig for å stille sikker diagnose ved kromosomavvik, som for eksempel trisomi 21 (Downs syndrom), eller andre genetiske tilstander. Sikkerheten for en korrekt diagnose av trisomi 21 er nær 100 %. Fostervannsprøve gjøres vanligvis etter 15 – 16 fullgatte uker i svangerskapet. Morkakeprøve kan utføres etter 10- 11 fullgatte uker, men kan være teknisk vanskelig før svangerskapsuke 11. Etter 15 fullgatte uker tas det som regel fostervannsprøve. Morkakeprøver og fostervannsprøver omtales ofte som invasive prøver. Basert på tall rapportert inn til Helsedirektoratet utføres det ca 1500 invasive tester hvert år. Risikoen for abort etter prøvetaking er ca 0,5 - 1 %. Det vil si at det muligens er mellom 7 og 15 spontanaborter hvert år som følge av invasive tester.

Registerdata - nøkkeltall fra Medisinsk fødselsregister og Eurocat

Medisinsk fødselsregister er et landsomfattende helseregister over alle fødsler i Norge ledet av Folkehelseinstituttet (www.fhi.no). Registeret skal bidra til å avklare årsaker til og konsekvenser av helseproblemer i forbindelse med svangerskap og fødsel, samt overvåke forekomst av medfødte misdannelser. Registeret rapporterer utvalgte resultater til Eurocat som overvåker forekomsten av medfødte avvik i Europa (<http://www.eurocat-network.eu/>). Landene som bidrar til Eurocat bruker samme protokoll for registrering. Likevel vil det være noen usikkerhetsmomenter blant annet fordi grensen for levende fødte settes noe ulikt mellom svangerskapsuke 20 og 22. I følge Medisinsk fødselsregister var det 62 289 svangerskap og 63 415 fødte i Norge i 2009.

Antall tvillinger

I tabell 1 har vi vist antall flerlingesvangerskap, tvilling- og trillingfødsler registeret i Medisinsk fødselsregister. I denne tabellen er antallet basert WHO's definisjon av svangerskap. Antall flerlingesvangerskap i 2009 (1089) per totalt antall svangerskap i 2009 (62 289) er brukt som utgangspunkt for å vurdere forekomst av tvilling-svangerskap (1,75 % av svangerskapene) og tvillingsvangerskap med fellesmorkake i

Norge (anslagsvis 15 % til 30 % av tvillingsvangerskapene, det vil si mellom 150 og 300 svangerskap).

Tabell 1 Antall flerlingesvangerskap og tvillingfødsler 2001-2010

År	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Flerlinge- svangerskap	1038	1071	1077	1073	1046	1031	1071	1084	1089	1023
Antall tvillinger	2037	2104	2116	2119	2059	2036	2074	2112	2144	1997
Trillinger	57	46	55	39	54	33	31	48	57	67

Antallet tvillinger og trillinger er basert på WHO's definisjon av antall fødte (se tabell 1) det vil si: levende fødte og dødfødte i uke 22 eller senere, sekundært ved manglende informasjon om svangerskaps varighet, vekt 500 gram eller mer, tertiært ved manglende informasjon om svangerskaps varighet, fostre med lengde større enn 25 cm.

Forekomst av alvorlige strukturelle avvik og kromosomavvik

Forekomsten av alvorlige avvik registrert i Medisinsk fødselsregister er vist i tabell 2. Avvik kan defineres på ulike måter. Vi har i tabell 2 valgt å bruke Eurocat definisjonen. I perioden 2001 til 2009 var forekomsten av alvorlige avvik registrert i Medisinsk fødselsregister 3,12 %. Medfødte hjertefeil er en av de hyppigst forekommende strukturelle utviklingsavvikene og omfatter ca 1 % av alle fødte, men er også en av de vanskeligste diagnoser å stille før fødselen.

Tabell 2 Antall alvorlige misdannelser og kromosomavvik

	Totalt MFR registrerte fødte eller aborterte ¹	Alvorlige avvik ²	Downs (Trisomi 21) ²	T13,18 og 21	Hjerte ²
2001	57632	1653	94	114	498
2002	56600	1747	82	107	546
2003	57734	2013	108	137	616
2004	58186	1919	123	143	652
2005	57948	2033	107	150	707
2006	59681	2023	114	158	702
2007	59628	1799	124	170	635
2008	61894	1730	112	163	577
2009	63415	1666	124	159	532
Forekomst siste 10 år %:		3,12	0,19	0,24	1,03
Forekomst 2009:		2,63	0,20	0,25	0,84

¹WHO's definisjon, ²Alvorlige avvik inkludert trisomi og medfødte hjertefeil er definert ved bruk av Eurocat definisjon

Tallene for 2009 er i resten av rapporten blitt brukt som utgangspunkt for forekomst i Norge.

I tabell 3 har vi gjengitt Europeiske tall (inkludert de norske) basert på tall i EURO-CAT for perioden 2003 -2007 (Dolk 2010) sammenlignet med tall for alvorlige avvik fra Medisinsk fødselsregister for perioden 1999-2009 og 2009.

Tabell 3 Forekomst av alvorlige avvik i Europa fordelt på hovedgrupper

Alvorlige avvik	Europa 2003-2007 (% av fødsler)	Norge 1999-2009 (% av fødsler)	Norge 2009 (% av fødsler)
Totalt antall alvorlige avvik	2,4	2,8	2,6
Strukturelle avvik uten kromosom	2,0	2,5	2,4
-Nervesystemet	0,23	0,2	0,2
-Øye	0,031	0,04	0,03
-Øre, nese og nakke	0,017	-	-
-Medfødt hjertefeil	0,65	0,84	1,0
-Luftveier	0,04	0,09	0,07
-Leppe-gane spalter	0,14	0,2	0,2
-Fordøyelsessystemet	0,15	0,16	0,18
-Abdominal vegg	0,049	0,06	0,08
-Urinveier	0,306	0,26	0,26
-Genitalia	0,19	0,29	0,25
-Lemmer	0,38	0,77	0,6
-Muskel- skjellet	0,08	0,06	0,06
-Andre	0,061	0,07	0,1
Teratogene syndromer m avvik	0,012	0,01	0,066
Enkelt gen og mikrodelesjoner	0,055	0,035	0,03
Kromosomavvik	0,36	0,29	0,3
Trisomi 21 (Downs syndrom)	0,21	0,19	0,20

* Tilfeller omfatter levende fødte, dødfødte og induserte aborter.

Svangerskapsavbrudd etter fosterdiagnostikk

Svangerskapsavbrudd etter § 2 c i abortloven gjelder svangerskap hvor det er stor fare for at barnet kan få alvorlig sykdom, som følge av arvelige anlegg, sykdom eller skadelige påvirkninger under svangerskapet. Helsedirektoratets håndbok for abortnemndene (Helsedirektoratet IS-1496, 2008) sier dette om disse situasjonene: "Et grunnvilkår for å kunne innvilge svangerskapsavbrudd etter denne bestemmelsen er at det foreligger «stor fare» for «alvorlig sykdom». Videre kreves det at stor fare for alvorlig sykdom skyldes enten arvelig anlegg eller sykdom eller skadelig påvirkning under svangerskapet. Kravet om «stor fare for» innebærer en bedømmelse av risikoen for at barnet skal få sykdom eller skade, enten det skyldes arvelig anlegg eller sykdom eller skadelig påvirkning under svangerskapet. Risikoen må være større enn forventet i den vanlige befolkningen. Det kan ikke angis noen fast grense for hvor

sterkt forøket risikoen skal være”. Og videre ” Dersom eventuell risiko for alvorlig sykdom eller utviklingsavvik kan påvises eller utelukkes ved hjelp av fosterdiagnostikk, bør kvinnen henvises til utredning ved en virksomhet som er godkjent av Sosial- og helsedirektoratet for å utføre slike undersøkelser (hovedsakelig universitetssykehusene). Resultatet av utredningen bør foreligge før nemnda fatter sitt vedtak”. Nedenfor har vi gjengitt utvalgte tall fra Medisinsk fødselsregister om svangerskapsavbrudd. Tabell 4 gir en oversikt over nemndbehandlede svangerskapsavbrudd etter paragraf 2 og 2c i perioden 2001-2010.

Tabell 4 Oversikt over antall nemndbehandlede aborter

Fødsels År	Registrerte fødte / aborterte MFR	Alvorlige avvik	Selektive avbrudd grunnet avvik totalt	Selektive avbrudd alvorlige avvik	Median svangerskaps lengde ved avbrudd i uker	Antall avbrudd før uke 15
2001	57632	1653	157	141	19	9
2002	56600	1747	173	149	19	10
2003	57734	2013	182	168	19	17
2004	58186	1919	192	171	19	26
2005	57948	2033	243	211	19	31
2006	59681	2023	230	192	19	34
2007	59628	1799	255	226	19	27
2008	61894	1730	260	228	19	36
2009	63415	1666	254	225	19	27

Gjelder alle registrerte fostre inkludert spontanaborter og nemndbehandlede avbrudd på bakgrunn av paragraf § 2 og § 2c (ingen seleksjon på vekt eller alder).

I tabell 5 fremkommer når i svangerskapet avbruddene for hjertefeil og trisomi 21 er utført. Tabell 6 gjengir antall alvorlige avvik, antall med prenatal diagnose og andelen av disse med svangerskapsavbrudd for perioden 2001 til 2010. Det er rimelig å anta at svangerskapsavbrudd etter § 2 c som er gjengitt i tabellen i stor grad samsvarer med svangerskapsavbrudd utført på grunn av funn ved fosterdiagnostisk undersøkelse. Vi har ikke data som viser om sykdom eller misdannelse ble påvist tidlig (rundt svangerskapsuke 12) eller sent (svangerskapsuke 18-20) . Resultatene i tabell 5 viser at tilnærmet 90 % av påviste avvik med trisomi har ført til selektivt svangerskapsavbrudd.

Tabell 5 Registrerte selektive svangerskapsavbrudd for hjertefeil og trisomi 21 i 2009 og oppgitt svangeskapslengde ved avbrudd

Svangerskapsuke	Selektivt avbrudd (N)	
	Hjertefeil	Trisomi 21
12	3	5
13	9	22
14	11	23
15	10	20
16	2	13
17	7	18
18	18	13
19	44	28
20	42	16
21	22	5
Sum (N)	168	163

Tabell 6 Antall alvorlige avvik i perioden 2001 til 2010* og prenatalt stilt diagnose og andelen av disse der svangerskapet avbrytes

Misdannelsesgruppe	Antall alvorlige avvik (% av totalt antall avvik)	Antall med prenatal diagnose (% av avvik med diagnose)	Andel (%) av prenatalt stilte diagnoser der svangerskapet avbrytes
Alvorlige avvik totalt	19901	3155 (15,9)	62
Kromosomavvik	1863 (9,3 %)	861 (46,2)	87,2
Trisomi 21	1173 (5,9 %)	372 (31,7)	89,2
Hjertefeil	6573 (33 %)	558 (8,5)	65,4
Hjertefeil gruppe 1 ¹	340 (1,7 %)	136 (40,0)	77,2

*Totalt antall alvorlige avvik er noe forskjellig fra totalt antall i tabell 4, dette skyldes noe ulike definisjoner, flere avvik er tatt med i denne tabellen. ¹Hjertefeil gruppe 1 omfatter: Q204: Dobbelt innløp til hjertekammer, Q234: Hypoplastisk venstre hjertesyndrom, Q226: Hypoplastisk høyre hjertesyndrom, Q225: Ebsteins anomali, Q224: Medfødt trikuspidalstenose.

Svangerskapsavbrudd i Europa

En publikasjon (Boyd 2008) har oppsummert hvordan ulike strategier for rutinemessig ultralyd og screening i 13 Europeiske land påvirker deteksjonsraten, tidspunkt for når avviket ble påvist og antallet svangerskapsavbrudd. I denne fremgår det at, uavhengig av strategi for rutinemessig undersøkelser i svangerskapet, er antall påviste tilfeller av avvik som ender med svangerskapsavbrudd over 70 % med ett snitt på 88 % dersom avbrudd tillates. Bare Irland og Malta rapporterer ingen selektive avbrudd, dette er land hvor all provosert abort er ulovlig. En publikasjon oppsummerer antall selektive svangerskapsavbrudd grunnet avvik per 1000 fødsler i Eurocat databasen for perioden 2000 til 2005 (Garne 2010). Denne viser i gjennomsnitt 3,8 selektive aborter grunnet avvik per 1000 fødsler. Norge lå sammen med

Østerrike, Belgia, Tyskland, Italia og Danmark på ca 3 selektive avbrudd per 1000 fødsler. Nederland lå lavest med 1,4 avbrudd per 1000 fødsler og Frankrike høyest med 9,5 selektive avbrudd per 1000 fødsler. England og Wales hadde 4,8 selektive avbrudd per 1000 fødsler. For Nederland er tallene innrapportert før innføring om et offentlig tilbud om tidlig ultralyd, mens det for Danmark omfatter år både med og uten et slikt tilbud. Disse registerdataene kan tyde på at antallet induserte svangerskapsavbrudd kan være påvirket av både kulturelle ulikheter og screeningspolitikk.

Metodologiske utfordringer

Innholdet i ultralydundersøkelsene er bare delvis standardiserte, og det er derfor usikkert hvor likt tilbudet er når man ser landet som helhet.

Det er usikkert hvor mange ultralydundersøkelser som i dag dekkes av det offentlige. Utgifter til dette dekkes av DRG takst 914P, men denne utløses også for andre undersøkelser enn ultralyd. Sannsynligvis er antallet undersøkelser inntil uke 20 av svangerskapet som er dekket av det offentlige, større enn én undersøkelse per gravid. Det er usikkerhet knyttet til innrapporterte data om hvor mange kvinner som faktisk får fosterdiagnostikk, hva slags undersøkelse som gis og hvor mange undersøkelser hver kvinne får. I følge Helsedirektoratet er det sikreste anslaget på antall fosterdiagnostiske undersøkelser gitt ved innrapportert bruk av DRG-takster for DRG kode 914Q. Sannsynligvis er det mulig å fremskaffe sikrere data enn dette, men det var ikke mulig innenfor prosjektets rammer.

Ulike definisjoner og ufullstendig rapportering kan gjøre data fra Medisinsk fødselsregister usikre og gi variasjon fra år til år. Dette gjelder imidlertid ikke for de større tallene som antall fødte, antallet flerlingesvangerskap og i liten grad antallet oppdagede tilfeller av trisomi 21.

I beskrivelse av dagens tilbud har vi ikke sett på kvinners tilfredshet med dagens tilbud for en ultralydundersøkelse i svangerskapsomsorgen. Dette vil muligens kunne fremkomme av en ny brukererfaringsundersøkelse om svangerskapsomsorgen som er på trappene (Iversen 2011).

Konklusjoner

Alle gravide gis i dag et tilbud om en rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17 - 19. Formålet med undersøkelsen er å vurdere om fosteret er levende, vurdere antall fostre, morkakens leie og mengde fostervann og fosterets anatomi og utvikling. Undersøkelsen har ikke som mål å påvise konkrete diagnoser, og betraktes ikke som fosterdiagnostikk. Resultatet av undersøkelsen har betydning for oppfølging under svangerskap og fødsel. Med hensyn til behandling før fødsel finnes enkelte behandlinger, i hovedsak behandling for tvillingtransfusjonssyndromtvilling-

transfusjonssyndrom, arytmi og blodtransfusjon. Tidspunkt for behandling av tvillingtransfusjonssyndrom er oftest mellom svangerskapsuke 19 og 26, men inngrepet gjøres i dag ikke i Norge (pasienter henvises til utlandet). Tilbud om en fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse gis rutinemessig til gravide med kjent risiko, inkludert alder 38 år eller mer. I tillegg tilbys fosterdiagnostiske undersøkelser dersom det foreligger en medisinsk indikasjon blant annet som resultat av rutineundersøkelsen.

Alternative strategier for tidlig ultralyd

Bakgrunn

Et tilbud om en tidlig ultralydundersøkelse til alle kan utformes på ulike måter. For å vurdere hva som er aktuelle strategier for Norge, utformet arbeidsgruppen en serie spørsmål som ble besvart av fagpanelet etter at informasjon om hvordan tilbudet er gitt i andre land ble hentet inn.

Metode

For å besvare spørsmål om ulike strategier for rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse formulerte vi følgende spørsmål:

- Hvilke alternativer for tidlig ultralyd foreligger?
- Hvordan er andre lands (Danmark, Sverige, Storbritannia og Nederland) organisering av et slikt tilbud?
- Hva er realistiske strategier for tidlig ultralyd i Norge og hvorfor?

For hvert alternativ til undersøkelse:

Hvem kan få tilbud om undersøkelsen og når?

Hva kan formålet med undersøkelsene være?

Hvilke markører vil man kunne vektlegge?

Hva slags oppfølging gis ved positive funn?

Hvilke behandlingsalternativer foreligger?

Påvirker tidspunkt for påvisning behandlingen?

Hvilke krav kan/bør stilles til utstyr, metode (terskelverdier etc) og kompetanse?

Vi tok utgangspunkt i kapitlet fosterdiagnostikk i Helsedirektoratets evaluering av bioteknologiloven (Helsedirektoratet 2010), og supplerte dette med informasjon fra fagpanel, oversiktsartikler og andre siterte kilder.

Vi har ikke gjengitt konkrete tall for diagnostisk nøyaktighet eller klinisk effekt, siden dette besvares i et eget kapittel basert på systematiske søk.

Resultater

Formålet med en tidlig ultralydundersøkelse

Arbeidsgruppen ble i innledende møter til prosjektet enig om at begrunnelser i Norge for å innføre et tilbud om rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse til alle omfatter å:

1. påvise levedyktig foster
2. bestemme svangerskapets lengde
3. vurdere antall fostre og morkaker (inkludert korionisitet/amnionisitet)
4. vurdere risiko for alvorlige avvik

Formålet kan altså beskrives som tilnærmet likt formålet for undersøkelsen i svangerskapsuke 17 - 19. Basert på innspill fra fagpanelet vil en rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse med disse formålene måtte innebære biometriske målinger tilnærmet lik de som er beskrevet under tidlig ultralyd som fosterdiagnostikk. Det vil i praksis si, at uavhengig om motiv, vil økt nakkeoppklaring observeres og vurderes .

I Helsedirektoratets evaluering av bioteknologiloven (Helsedirektoratet 2010) ble fem modeller for tilbud om fosterdiagnostikk beskrevet som alle avviker fra dagens kriterier for et offentlig tilbud om tidlig ultralyd. Av disse innebærer to modeller, omtalt som valgfrihetsmodellen og sykdomsmodellen, et tilbud om rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse med risikoberegning for trisomi. De tre andre, omtalt som uromodellen, risikomodellen og forbudsmodellen, gir restriksjoner i forhold til fosterdiagnostikk og risikoberegning av trisomi. Det ble lagt vekt på at ultralydundersøkelser med nakkeoppklaring er en målrettet analyse av risiko for trisomi.

Ultralyd og fosterdiagnostikk i andre land

Ulike land i Europa har valgt svært ulike strategier med hensyn til tilbud om tidlige ultralydundersøkelser og screening for avvik i svangerskapet. De fleste land, men ikke alle, omtaler undersøkelsene som screening for avvik. Det betyr ikke at de ikke også kan være begrunnet med andre hensyn. I tabell 7 er tilbud om ultralyd og screening beskrevet slik det fremkommer av Eurocat-rapporten Prenatal Screening Policies in Europe fra 2010 (Eurocat 2010).

Mens undersøkelsen i første trimester (svangerskapsuke 11 - 13) ofte er angitt som screening for trisomi 21 (Downs syndrom) eller trisomi 21, 18 og 13, er undersøkelsen i andre trimester (ca svangerskapsuke 17-19) ofte omtalt som et tilbud om screening for strukturelle avvik. Østerrike og Tyskland (IQWIG 2011), er eksempler på land som i likhet med Norge, ikke omtaler tilbudet om ultralyd som screening. Irland og Malta utpeker seg med en svært restriktiv politikk for ultralydundersøkelser og screening. Dette gjenspeiles også i en svært restriktiv lovgivning med hensyn til svangerskapsavbrudd.

Tabell 7 Strategier for tidlig ultralyd i noen Europeiske land (Eurocat 2010)

Land	Offentlig finansiert tilbud om ultralyd	Screening for Downs Downs	Screening for strukturelle misdannelser
Belgia	Ja	NT 11-13 uke +Serumtest	2 trimester
Danmark	Ja	NT 11-13 uke +Serum test	Uke 19-20
Finland	Ja	NT 11-13 uke + Serum test	Uke 18-21
Frankrike	Ja	NT 11-13 uke +Serum test	Uke 12, 22 og 32
Irland	Ja	Ikke rutine	Uke 18
Italia	Ja hvert trimester	På indikasjon	Uke 19-21
Kroatia	Ja	Nei ikke offentlig finansiert	
Malta	Ja uke 18-20	Nei	Nei
Nederland	Ja	NT 11-14 uke eller serumtest	Uke 20 på indikasjon
Spania / Catalonia	Ja hvert trimester	NT 11-13 uke +Serum test	Hvert trimester
Sverige	Ja	Ulikt fra len til len	Uke 15-18
Sveits	Ja	NT 11-14 uke +Serum test	Uke 20-23
Storbritannia	Ja	NT uke 13 + serumtest	Uke 18-20
Østerrike	Ja uke 20 og 30	Nei	Nei

Tabellen er basert på <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Prenatal-Screening-Policies.pdf>. Informasjonen i dette dokumentet er fra november 2009.

Nedenfor har vi gjengitt tilbud om tidlig ultralydundersøkelse eller screeningsstrategier for trisomi 21 i et utvalg land det vil være naturlig å sammenligne seg med:

Danmark

I følge retningslinjene fra Sundhedsstyrelsen (Sundhedsstyrelsen 2010) skal alle gravide ved første konsultasjon hos lege få informasjon om mulighet for fosterdiagnostikk (KUB-test): Blodprøve i svangerskapsuke 8+0 til 13+6 og ultralydundersøkelse med måling av nakkeoppklaring i svangerskapsuke 11+3 til 13+6. I tillegg får alle gravide tilbud om ultralydsundersøkelse rundt svangerskapsuke 20, hvor det bl.a. undersøkes for strukturelle misdannelser og utviklingsavvik.

Den gravide får tilbud om fostervannsprøve eller morkakeprøve hvis:

- KUB-testen viser at risiko for kromosomfeil (trisomi 21) er 1:300 eller høyere
- hun tidligere har fått barn med kromosomfeil

- hun eller hennes partner er bærer av en kromosomfeil
- hun tidligere har fått barn med arvelig (monogen) sykdom
- hun selv eller partner er bærer av arvelig (monogen) sykdom
- hvis ultralydundersøkelsen viser strukturelle avvik som gir mistanke om kromosomfeil.

Sverige

Alle gravide skal få informasjon om fosterdiagnostikk. En gravid kvinne som har forhøyet risiko for å få et sykt barn, skal tilbys ytterligere informasjon om genetisk fosterdiagnostikk. Etter informasjonen bestemmer kvinnen, i samråd med legen, om hun skal gjennomgå fosterdiagnostikk eller genetisk fosterdiagnostikk.

I følge en nyere rapport fra Socialstyrelsen (Socialstyrelsen 2010) hadde mer enn halvparten av Sveriges landsting tilbud om KUB-test til alle gravide i 2009. Alle gravide har rett til å få en ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 18-20.

Den gravide får tilbud om morkakeprøve eller fostervannsprøve hvis:

- kvinnen er 35 år eller eldre
- kvinnen har et barn med kromosomfeil (for eksempel trisomi 21)
- hun selv eller partneren er bærer av kromosomavvik (translokasjon) eller arvelig sykdom
- hvis ultralydundersøkelse, KUB-test eller trippeltest viser økt risiko for sykdom eller skade hos fosteret

I særlige tilfeller kan kvinner som er under 35 år også få utført fostervannsprøve eller morkakeprøve hvis de for eksempel er svært urolige for at fosteret har trisomi 21.

Finland

En forordning fra 2009 sier at kommunene skal legge til rette for at alle gravide får tilbud om tidlig ultralydundersøkelse (svangerskapsuke 10+0 til 13+6) for utredning av risiko for kromosomavvik med KUB, eventuelt trippeltest i svangerskapsuke 15+0 til 16+6, ultralydundersøkelse for å utrede betydelige anatomiske avvik i svangerskapsuke 18+0 til 21+6 eller etter svangerskapsuke 24+0. Dersom den gravide får påvist utviklingsavvik eller sykdom hos fosteret under denne screeningen, får hun tilbud om videre undersøkelser i spesialisthelsetjenesten (Social- og helsevårdsministeriet 2011)

Morkakeprøve eller fostervannsprøve tilbys hvis:

- KUB-test viser økt risiko for trisomi 21 eller andre kromosomfeil
- kvinnen er 40 år eller eldre
- kvinnen har tidligere fått barn med kromosomfeil eller arvelig (monogen) sykdom; eller hun eller hennes partner er bærer av en kromosomfeil eller arvelig sykdom
- ultralydfunn gir mistanke om kromosomfeil eller arvelig (monogen) sykdom

Storbritannia

I følge det nasjonale screeningprogrammet (UK National Screening Policy) skal alle gravide i England få tilbud om screening for trisomi 21 (tidlig ultralyd), og ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 18-21.

Retningslinjene fra NICE– National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008) anbefaler tidlig ultralyd for å :

- beregne svangerskapslengde (CRL)
- oppdage flerlingesvangerskap, herunder å bestemme korionisitet
- påvise risiko for Downs syndrom (retningslinjene anbefaler KUB-test)

Kvinner som kommer for sent til tidlig ultralydundersøkelse (etter svangerskapsuke 14), får tilbud om serum-screening (kvadrupel test: HCG, østriol, AFP og inhibin-A). NICE-retningslinjene anbefaler at ultralydundersøkelse for å avdekke fosteravvik utføres i svangerskapsuke 18 - 20, og at ekkokardiografi av fosterhertet inngår i denne undersøkelsen.

Morkakeprøve eller fostervannsprøve tilbys hvis:

- screeningundersøkelse (KUB) viser økt risiko for kromosomfeil (trisomi 21)
- det foreligger familiehistorie med kromosomavvik eller misdannelser
- den gravide eller partneren er bærer av translokasjoner eller genetisk sykdom
- ultralydundersøkelse gir mistanke om kromosomfeil eller sykdom hos fosteret.

Nederland

Alle gravide får informasjon om screeningundersøkelse for å avdekke sykdom eller misdannelse hos fosteret. Den gravide kan velge å få utført ultralydundersøkelse med måling av NT i svangerskapsuke 11 - 14 og/eller blodprøve (dobbeltest) i svangerskapsuke 9 - 14. I spesielle tilfeller kan den gravide også få tilbud om trippeltest i svangerskapsuke 15 - 19. Helsetjenesten dekker utgiftene for kvinner som er over 36 år, eller har økt risiko for å få et barn med sykdom eller utviklingsavvik.

Alle gravide får tilbud om rutineultralyd rundt svangerskapsuke 20. Hvis det er risiko for strukturelle avvik hos fosteret, får kvinnen tilbud om en mer spesialisert ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 20 (for eksempel tvillingsvangerskap med felles morkake, vekstavvik mv).

Morkakeprøve eller fostervannsprøve tilbys hvis:

- kvinnen vil være 36 år eller eldre i uke 18 av svangerskapet
- kvinnen selv eller hennes partner er bærer av en kromosomfeil
- ultralydundersøkelsen gir mistanke om kromosomfeil
- kvinnen tidligere har fått et barn med kromosomfeil
- det er risiko for at barnet kan ha en arvelig autosomal sykdom eller mitokondriesykdom

- screeningundersøkelse (NT, KUB) viser risiko for kromosomfeil > 1:200
- kvinnen ble gravid ved hjelp av preimplantasjonsdiagnostikk (PGD) eller ICSI (intracytoplasmatisk spermieinjeksjon)

Alternativer for innføring av tidlige ultralydundersøkelser i Norge

Arbeidsgruppen var samstemte i at enhver innføring av rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse vil innebære observasjon av nakkeoppklaring. Undersøkelsen kan derfor gi informasjon om risiko for trisomi. Arbeidsgruppen konkluderte derfor at aktuelle strategier for rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse vil omfatte måling av nakkeoppklaring.

Tabell 8 strategier for tidlig ultralyd og arbeidsgruppens vurdering av disse

Strategier for målrettede tidlige ultralydundersøkelser	Vurdering av relevans for norske forhold
Videreføring av enten dagens tilbud, eller tilbud tilsvarende en av modellene beskrevet som uromodellen, risikomodellen eller forbudsmodellen gitt i Helsedirektoratets evaluering av bioteknologiloven	Ingen av disse innebærer et tilbud om tidlig ultralydundersøkelse til alle
Ultralyd i svangerskapsuke 11 - 13 uten måling av nakkeoppklaring	I praksis ikke gjennomførbart dersom en ultralydundersøkelse av god kvalitet skal tilbys
Nakkeoppklaring eller KUB i svangerskapsuke 11 - 13 alene uten tilbud om ultralyd til alle i svangerskapsuke 17 - 19	Trolig ikke et relevant alternativ, kan føre til at avvik som trenger tilrettelagt fødsel ikke oppdages
Nakkeoppklaring i svangerskapsuke 11 - 13 og ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19 (med eller uten oppheving av alderskriteriet for fosterdiagnostikk)	Et relevant alternativ. Kan kombineres med blodprøve (dobbel eller trippel test) før annen fostermedisinsk oppfølging for å gi færre falske positive og færre invasive tester
KUB svangerskapsuke 11-13* og ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19 (med eller uten oppheving av alderskriteriet for fosterdiagnostikk)	Et relevant alternativ. Innebærer at alle tilbys blodprøve. Antatt å gi både flere sanne positive (sensitivitet) av trisomi 21 og færre falske positive sammenlignet med NT alene
KUB eller nakkeoppklaring i svangerskapsuke 11 - 13 kombinert med serumprøver (trippel prøve) i uke 15 (integret eller sekvensielt) med eller uten ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 15 - 24. (Integret test innebærer at den gravide ikke får vite svaret før serumprøve i svangerskapsuke 15 - 20 foreligger, sekvensiell innebærer full åpenhet om testresultatet).	Trolig ikke et relevant alternativ, mange varianter er beskrevet i forskning. Alle er svært målrettet mot screening for trisomi 21.

**Blodprøven kan tas samtidig med ultralydundersøkelsen eller ved første svangerskapskontroll*

Arbeidsgruppen konkluderte at de to alternativene som er mest relevante å utrede, dersom et tilbud om tidlig ultralydundersøkelse skal gis til alle, er måling av nakkeoppklaring eller KUB i svangerskapsuke 11 - 13 og en videreføring av dagens tilbud i

svangerskapsuke 17 - 19 (tabell 8). Dette har derfor vært førende for avgrensingen av arbeidet i denne rapporten. Disse to alternativene kan gjennomføres på ulike måter, og innebærer enten at dagens risikogruppe får et uendret tilbud med hensyn til fosterdiagnostikk, eller at alderskriteriet for fosterdiagnostikk oppheves. Alle uten en annen kjent risiko enn alder tilbys bare rutinetesting. Arbeidsgruppen vurderte ikke hvorvidt undersøkelsen i svangerskapsuke 17 - 19 kan forskyves eller endres som konsekvens av å innføre en tidlig ultralydundersøkelse for alle.

Metodologiske utfordringer

I de fleste landene det er naturlige å sammenligne oss med, er et tilbud om tidlig ultralyd begrunnet med at tidspunktet mellom svangerskapsuke 11 - 13 er spesielt godt egnet til å vurdere nakkeoppklaring, og dermed vurdere risiko for kromosomavvik, mens en undersøkelse senere i svangerskapet anses som bedre egnet for å vurdere risiko for strukturelle avvik. Spørsmål om påvisning av tvillinger og felles morkake virker lite brukt som argument for en undersøkelse, men inngår gjerne i listen over formålet til undersøkelsen.

Konklusjoner

Formålet med en tidlig rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskaps uke 11 - 13 kan være å vurdere om fosteret er levende, vurdere fosterets alder, antall fostre, antall morkaker, antall fostersekker, å avdekke risiko for trisomi 21,18 og 13, og avdekke risiko for alvorlige strukturelle avvik. Resultatet av undersøkelsen vil få betydning for oppfølging under svangerskap og fødsel på lik linje med undersøkelsen i svangerskapsuke 17 - 19.

Tidlig ultralyd kan gi tidligere og bedre diagnose av antall morkaker. Dette gir mer tilpasset oppfølging i svangerskapet for å avdekke og behandle tvilling-transfussjonssyndrom og dermed forebygge fosterdød. Unødig hyppige undersøkelser kan unngås til graviditeter uten felles morkake.

Dersom formålet med undersøkelsen er å vurdere fosterets alder, antall fostre og antall morkaker, vil nakkeoppklaring observeres. En forstørret nakkeoppklaring er en markør for trisomi og noen strukturelle avvik. Undersøkelsen vil derfor uunngåelig avdekke risiko for trisomi 21 (Downs syndrom).

To alternative strategier med måling av nakkeoppklaring for vurdering av risiko for trisomi peker seg ut. Den ene er basert på måling av nakkeoppklaring og mors alder alene, den andre kombinerer dette med resultater av en blodprøve.

Effekt og sikkerhet

Bakgrunn

Sekretariatet for Nasjonalt råd ga følgende formulering i bestillingen til Kunnskaps-senteret: ” Utforming av en systematisk oversikt over *diagnostiske og kliniske konsekvenser* for mor og foster ved ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 - 13 og svangerskapsuke 17 - 19, sammenlignet med svangerskapsuke 17 - 19 for å avdekke kromosomavvik, misdannelser, tvillinggraviditeter, terminbestemmelse, *og eventuelt andre påvisbare medisinske forhold*”.

Vi tolket bestillingen som en todelt oppgave hvor vi definerte spørsmål om diagnostiske konsekvenser, kliniske konsekvenser og andre påvisbare medisinske forhold, både som spørsmål om effekt og sikkerhet, og som spørsmål om diagnostisk nøyaktighet. Mens dette kapitlet er utformet som en systematisk oversikt om effekt og sikkerhet av tidlig ultralyd, er spørsmål om diagnostisk nøyaktighet belyst i de tre påfølgende kapitlene.

Det er nødvendig med sammenlignende studier for å kunne vurdere effekt av et tiltak. For å besvare spørsmålet relatert til en rutineundersøkelse gitt som tilbud til alle, var arbeidsgruppen samstemt i å avgrense oppsummeringen til en ikke-selektert gruppe av gravide. Aktuelle sammenligninger ble vurdert å være dagens anbefaling om ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19 og fravær av et rutinemessig tilbud. Spørsmålet vi har besvart i dette kapitlet, er derfor om det foreligger dokumentasjon på en direkte sammenheng mellom et tilbud om tidlig ultralyd til alle og en observerbar effekt. Med effekt har vi her ment både helsemessig gevinst for mor, foster og barn, og andre tilsiktede eller utilsiktede konsekvenser for enten mor, foster eller barn.

Utfall vurdert under sikkerhet ble definert som skader og utilsiktede negative effekter av selve undersøkelsesmetoden, dette til forskjell fra utilsiktede effekter av det diagnostiske utfallet. Siden disse typene antageligvis er sjeldne, er det naturlig å være mindre avgrenset når det gjelder til hvem og når tiltaket blir gitt. Vi valgte derfor for utfall relatert til sikkerhet å se på rutinemessig ultralyd i svangerskapet generelt oppsummert i systematiske oversikter når det gjelder sikkerhet.

Presentasjon av resultatene

Resultatene kan presenteres på ulike måter, vi har valgt å presentere resultatene basert på sammenligning. Den mest aktuelle sammenligningen for norske forhold er vist først. Rekkefølgen gjenspeiler ikke viktighet av utfallene.

Metode

Overordnet spørsmål

I innledende møter utformet arbeidsgruppen følgende overordnede spørsmål:

Hva er helseeffektene av rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse for mor, foster og barn? Under arbeidet med inklusjon av artikler valgte vi å omformulere dette til også å omfatte sikkerhet, slik at det overordnede spørsmålet for dette kapitlet ble:

Hva er effekt og sikkerhet av rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse for mor, foster og barn?

Konkretiserte spørsmål

- Hva er effekt av rutinemessig tidlig ultralyd og rutinemessig ultralyd i svangerskapsuke 17-19, sammenlignet med rutinemessig ultralyd bare i svangerskapsuke 17-19 eller ingen rutinemessig ultralyd?
- Hva er effekt av rutinemessig tidlig ultralyd sammenlignet med ultralyd bare i svangerskapsuke 17-19 eller ingen rutinemessig ultralyd?
- Hva er effekt av rutinemessig tidlig ultralyd med måling av nakkeoppklaring (NT), sammenlignet med tidlig ultralyd kombinert nakkeoppklaring og blodprøve (KUB)?

Sikkerhet: Er ultralydundersøkelser (fortrinnsvis tidlige undersøkelser) i svangerskapet sammenlignet med ingen, færre eller senere undersøkelser skadelig?

Avgrensning av prosjektet

Vi tok utgangspunkt i Kunnskapssentrets rapport fra 2008 (Reinar 2008) som inkluderte systematiske oversikter og kontrollerte studier publisert frem til oktober 2007. Vi avgrenset oppdateringssøket til systematiske oversikter og enkeltstudier om helseeffekter publisert i 2007 og senere.

Inklusjonskriterier

Ved utarbeidelse av prosjektplanen formulerte arbeidsgruppen de overordnede inklusjonskriteriene basert på populasjon, tiltak, sammenligning og utfall (PICO, Population, Intervention, Control, Outcome) (tabell 9). Vi valgte ingen avgrensning til hva slags effekter som skulle vurderes, men presiserte de som var av størst betydning. Sikkerhet, tidspunkt for fødsel i forhold til fastsatt termin, skader, komplikasjoner og bivirkninger ble tilføyd etter gjennomgang av litteraturen som utfall ikke presisert i prosjektplanen.

Tabell 9 Overordnede inklusjonskriterier

PICO	
Populasjon	En ikke-selektert populasjon av gravide
Intervensjon	Helseeffekter: Tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 - 13 (11 -0 til 13 +6) alene eller en sekvensiell kombinasjon av tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 - 13 og ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17 - 19. Sikkerhet: Ultralydundersøkelse i svangerskapet, fortrinnsvis tidlig
Kontrollgruppe	Helseeffekter: Ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19 alene eller ingen rutinemessig ultralydundersøkelse Sikkerhet: Ingen ultralyd under svangerskapet, færre undersøkelser eller undersøkelser gitt senere i svangerskapet
Utfall	Sikkerhet: Enhver effekt som kan knyttes til selve ultralydundersøkelsen betraktet som potensiell skade, komplikasjon, avvik eller bivirkning Helseeffekter: Enhver observert effekt hos mor, foster og barn inkludert, men ikke avgrenset til de som er presisert under: Mors helse: Mortalitet, morbiditet (inkludert psykisk helse), behov for medisinsk behandling under svangerskap, utfall av medisinsk behandling, antall igangsatte fødsler, tidspunkt (i svangerskapsuke) for abort, tidspunkt for fødsel i forhold til fastsatt termin Fostrets helse: Medisinsk behandling under svangerskap, tilfeller av invasiv fosterdiagnostikk, utfall av medisinsk behandling, antall spontanaborter, antall provoserte aborter etter 12. svangerskapsuke totalt sett, antall selektive aborter etter 12. svangerskapsuke grunnet en gitt tilstand, antall utilsiktede aborter som følge av videre diagnostisk oppfølging Barnets helse: Mortalitet og morbiditet (inkludert antall barn med avvik og misdannelser), antall barn med dødelige misdannelser, alvorlige misdannelser, antall barn med misdannelser som kunne vært behandlet under svangerskapet,
Studiedesign	Helseeffekter: Systematiske oversikter, relevante sammenlignende studier og diagnostiske studier publisert i 2007 eller senere, eller ikke funnet i inkluderte systematiske oversikter. Sikkerhet: Systematiske oversikter publisert i 2007 eller senere

Ekksklusjonskriterier

Studier som bare har undersøkt en risikopopulasjon. Studier der det ikke fremgår når og hvordan ultralydundersøkelsen er gitt og hvilke(t) formål undersøkelsen har hatt. Studier hvor undersøkelsen ikke oppfylte krav til undersøkelsen (se under).

Rene modelleringsstudier og økonomiske analyser som ikke var basert på et systematisk litteratursøk.

Utdyping

Studiedesign

Systematiske oversikter: Vi inkluderte bare oppdaterte systematiske oversikter av middels til høy kvalitet som helt eller delvis overlappet med våre inklusjonskriterier. Fortrinnsvis ble den nyeste oversikten av høyest kvalitet inkludert. Vi la bare vekt resultater i oppsummerte studier omfattet av våre inklusjonskriterier.

Krav til undersøkelsen

For helseeffekter la vi vekt på at ett eller flere av følgende formål med undersøkelsen skulle være oppgitt:

- Påvise levedyktig foster/hjertelyd
- Bestemme svangerskapets lengde
- Vurdere antall fostre og morkake inkludert korionisitet/amnionisitet
- Sannsynliggjøre risiko for kromosomavvik
- Sannsynliggjøre risiko for strukturelle avvik inkludert hjertefeil.

Litteratursøk

De på forhånd definerte inklusjonskriteriene for dette kapitlet og kapitlene om diagnostisk nøyaktighet for trisomi og strukturelle avvik, ga oss grunnlag til å utforme søkestrategier. Søkene ble utformet basert på termer for graviditet kombinert med termer for ultralyd eller nakkeoppklaring og termer for diagnostiske utfall, screening, undersøkelse eller testing. Fullstendige søkestrategier er gjengitt i vedlegg 2. Søkene inneholdt ingen begrensende termer eller filtre i forhold til utfall eller studiekvalitet. Søkene ble utformet i samarbeid med forskningsbibliotekarene Marita Heinz og Hege Sletsjø fra Helsedirektoratet. Søkene ble utført mellom 27. juni og 1. juli 2011 og omfattet litteraturløpene Medline, EMBASE, Cochrane Library og Centre for reviews and dissemination (CRD). I tillegg gjorde vi handsøk i hjemmesider til internasjonale samarbeidspartnere.

Inklusjon av relevant litteratur

Minst to prosjektmedarbeidere gjennomgikk alle titler og sammendrag uavhengig av hverandre. Mulig relevante artikler ble vurdert i fulltekst. Minst to medarbeidere gikk igjennom alle fulltekstartiklene. Endelig inklusjon ble avgjort av VL og INN basert på konsensus.

Vurdering av kvalitet, sammenstilling av resultater og vurdering av tillit til utfallsmål

Vi vurderte kvaliteten av systematiske oversikter med sjekkliste fra Kunnskapssenterets metodehåndbok (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2009). For vur-

dering av kvalitet av studier som rapporterte helseeffekter brukte vi "Risk of Bias" verktøyet utviklet av Cochrane samarbeidet (Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten 2009). For helseeffekter vurderte vi også tillit til effektestimaterne ved hjelp av verktøyet GRADE (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2009). Resultatene fra studiene ble lagt inn i Review manager software av en person, og sjekket av en annen person. Effektestimater ble gjengitt med 95 % konfidensintervall der det var mulig. Sammenstilling av data er basert på en narrativ sammenstilling, meta-analyser er ikke gjennomført.

Resultater

Litteratursøket ga til sammen 3874 publikasjoner. Etter gjennomgang av sammen- drag og fulltekstartikler var det seks systematiske oversikter og 118 enkeltstudier som ble gjennomgått i fulltekst, dette inkluderer også publikasjoner identifisert fra andre kilder. Antallet omfatter studier om effekt og sikkerhet og studier om diag- nostisk nøyaktighet for påvisning av strukturelle avvik og trisomier.

Tabell 10 Inkluderte systematiske oversikter om effekt og sikkerhet

Referanse	Type rapport	Type studier inkludert i oversikten	Siste søk	Kvalitet
Reinar 2008	Norsk rapport fra Kunnskapssenteret om ultralyd i svangerskapsomsorgen	Systematiske oversikter og kontrollerte studier publisert etter 2005	Nov 2007	Høy
Salvesen 2011	Systematisk oversikt om sikkerhet av ultralyd med hensyn til venstrehendte	Randomiserte kontrol- lerte studier	Apr 2011	Middels
Torloni 2009	Rapport fra verdens helseorganisa- sjon (WHO) om sikkerhet av ultralyd- undersøkelser i svangerskapet	Alle studier med en relevant kontrollgruppe	Okt 2007	Høy
Whithworth 2010	Systematisk oversikt fra Cochrane samarbeidet om effekt av ultralydun- dersøkelser før svangerskapsuke 24	Randomiserte kontrol- lerte studier	Sep 2009	Høy
IQWiG 2011	Tysk rapport fra IQWiG (Insittute for Quality and Efficiency in Health care) om effekt av ultralyd-undersøkelser og tiltak for å forbedre psykososiale utfall	Nye systematiske over- sikter om randomiserte kontrollerte studier med søk etter 01.01.2005	Jul 2010	Høy

For å besvare spørsmål om effekt og sikkerhet inkluderte vi oversiktene presentert i tabell 10. Disse er også kort beskrevet og kvalitetsvurdert i vedlegg 3. Kunnskapssen- terrapporten fra 2008 (Reinar 2008) bygger i stor grad på en rapport fra svenske SBU fra 2006 (Nilsson 2006), denne ble også gjennomgått i fulltekst og er presen- tert i vedlegg 3. Totalt fant vi 9 relevante publikasjoner som rapporterte resultater fra 7 studier, tre av disse var fra oppdateringssøket. Resultatene er oppsummert ne-

denfor, fordelt på sammenligning. Rekkefølgen gjenspeiler ikke viktighet av utfallet. En oversikt over inkluderte referanser og kvalitetsvurdering er gitt i vedlegg 4.

Oppsummering av sikkerhet er avgrenset til å gjengi hovedkonklusjonene i de inkluderte oversiktene om sikkerhet (Torloni 2009 og Salvesen 2011), ytterligere studier ble ikke funnet i de andre inkluderte oversiktene.

Rutinemessig tidlig ultralyd og ultralyd i andre trimester versus ultralyd i andre trimester eller ingen rutinemessige tilbud om ultralyd

Vi fant fire studier som sammenlignet rutinemessig ultralyd i første trimester med ultralyd i andre trimester. To studier, en randomisert kontrollert studie fra Australia 1999 (Crowther 1999) inkludert i Cochrane-oversikten (Whithworth 2010) og en randomisert kontrollert studie fra Storbritannia (Harrington 2006) inkludert i Kunnskapssenterets rapport (Reinar 2008), hadde sammenlignet tidlig ultralyd som tillegg til ultralyd i andre trimester med ultralyd i andre trimester. To danske registerstudier (Ekelund 2008, Ekelund 2011) hadde sett på effekt av å innføre et tilbud til alle, både tidlig ultralyd og ultralyd i andre trimester, ved å sammenligne med registerdata fra før et rutinemessig tilbud til alle forelå.

Tabell 11 Resultater fra Crowther 1999, basert på informasjon i Cochrane-rapporten fra 2010 (Whithworth 2010). Tilbud om rutinemessig tidlig ultralyd og ultralyd i andre trimester sammenlignet med ultralyd i andre trimester alene.

Utfall	N/design	Hendelser Tidlig UL+ UL 2.trimester	Hendelser UL 2.trimester	Effekt relativ RR (95 % KI) Absolutt effekt	Kvalitet
Perinatal død	648 RCT	3/296	3/298	1.01 [0.20, 4.95] Ingen signifikant forskjell	Moderat
Lav fødselsvekt	648 RCT	22/296	11/298	2.01 [0.99, 4.08] Ingen signifikant forskjell	Lav
Apgar score	648 RCT	4/296	5/298	0.81 [0.22, 2.97] Ingen signifikant forskjell	Lav
Mødre som ikke er fornøyde med omsorgen*	648 RCT	98/310	128/324	0.80 [0.65, 0.99] 79 færre per 1000 gravide (4 færre til 138 færre) ved tidlig UL	Lav

*Målt etter fødsel. Kvalitet gjenspeiler tillit til effektestimat vurdert ved hjelp av verktøyet GRADE.

I den Australske studien (Crowther 1999) fikk tiltaksgruppen en ultralydundersøkelse mellom svangerskapsuke 11 og 14, mens alle studiedeltagere mottok en ultralyd-

undersøkelse i andre trimester. Formålet med den tidlige ultralydsundersøkelsen var å undersøke svangerskapets lengde, identifisere tvillingsvangerskap og utføre en begrenset anatomisk undersøkelse. Alle gravide fikk også en ultralydundersøkelse senere i svangerskapet. Totalt ble 648 gravide inkludert i studien. Vi har ikke hentet inn studien i fulltekst, og resultatene er utelukkende basert på informasjon i Cochrane-oversikten. Crowther og medarbeidere fant at gravide som hadde fått et rutinemessig tilbud om ultralyd mellom svangerskapsuke 11 og 14 var mindre misfornøyde med svangerskapsomsorgen enn gravide som kun fikk ultralydundersøkelse i andre trimester. Utover dette var det ingen signifikante forskjeller. Relevante resultater fra studien er vist i tabell 11. Vi har vurdert tillit til effektestimaterne ved hjelp av verktøyet GRADE, en oppsummering av grunnlaget for vurderingen er gitt i vedlegg 4.

Tabell 12 Resultater fra Harrington 2006 (Storbritannia), svangerskapslengde og igangsettelse av fødsel CRL uke 8 - 12

Utfall	Deltagere /design	Hendelser Tidlig UL+ UL 2.trimester (%)	Hendelser UL 2.trimester (%)	Effekt relativ RR (95 % KI) Absolutt effekt	Kvalitet (GRADE)
Induksjon av fødsel grunnet overtidighet (> GA uke 41)	463 (233/230) RCT	19/233 (8,2)	17/230 (7,4)	RR 1,10 (0,59 til 2,07) Ingen signifikant forskjell	Lav
Igangsatt fødsler totalt		34/233 (14,8)	46/230 (19,7)	RR 0,73 (0,49 til 1,09) Ingen signifikant forskjell	Lav

Kvalitet gjenspeiler tillit til effektestimaterne vurdert ved hjelp av verktøyet GRADE.

I studien til Harrington og medarbeidere (Harrington 2006) var igangsettelse av fødsel grunnet overtidighet (> GA uke 41) etter måling av isse-sete avstand (CRL) i svangerskapsuke 8-12 etterfulgt av ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 20 for påvisning av strukturelle avvik sammenlignet med ultralydundersøkelsen i svangerskapsuke 20 alene. Totalt ble 463 gravide inkludert før studien ble avbrutt, det omfattet 233 gravide som fikk ultralyd både i svangerskapsuke 8-12 og svangerskapsuke 20 og 230 i kontrollgruppen. Det var ingen signifikante forskjeller for utfall relatert til fødsel. Hovedresultatene fra studien er vist i tabell 12. Vi har vurdert tillit til effektestimaterne ved hjelp av verktøyet GRADE, en oppsummering av grunnlaget for vurderingen er gitt i vedlegg 4.

Den ene danske registerstudien (Ekelund 2008) hadde sammenlignet data før og etter innføring av et rutinemessig tilbud om ultralyd til alle gravide i 2004 i Danmark (Ekelund 2008). Tilbudet omfattet både tidlig ultralyd og ultralyd i andre trimester. Formålet med den tidlige ultralydundersøkelsen, utover å påvise trisomi 21,

var å påvise levende foster, antall fostre og svangerskapets lengde. Før 2004 var det ingen nasjonal anbefaling om rutinemessig ultralyd i svangerskapsomsorgen (Ekelund 2008), men gravide med kjent risiko og alder på 35 år eller mer fikk tilbud om fosterdiagnostikk. I 2000 valgte ca 50 % av de gravide over 35 år invasive tester, mens ca 20 % av de gravide fikk utført ultralydundersøkelser med måling av nakkeoppklaring. Mange gravide fikk utført én ultralydundersøkelse eller mer i løpet av svangerskapet. Etter innføring av tilbudet ble alderskriteriet for fosterdiagnostikk opphevet.

Tabell 13 Resultater fra Ekelund 2008 (Danmark), registerstudie før og etter innføring av rutinemessig ultalyd i første og andre trimester

Utfall	Hendelser i 2006 (%)	Hendelser i 2000(%)	Effekt relativ RR (95 % KI) Absolutt effekt	Kvalitet (GRADE)
Levende fødte med trisomi 21	32/65000 (0,05)	55/67000 (0,08)	RR 0,6 (0,39 til 0,93) 33 færre per 1 00 000 gravide (fra 5,7 færre til 50 færre)	Lav
Totalt antall med trisomi 21 påvist	149/65000 (0,23)	135/67000 (0,2)	RR 1,14 (0,9 til 1,44) 28 flere per 100 000 gravide (fra 20 flere til 89 flere)	Lav
Antall trisomi 21 påvist prenatalt	118/65000 (0,18)	72/67000 (0,11)	RR 1,69 (1,26 til 2,26) 74 flere per 100 000 (fra 28 flere til 135 flere)	Lav
Antall invasive tester (CVS+ASC)	3510/65000 (5,4)	7524/67000 (11,2)	OR 0,45 (0,43 to 0,47) 58 færre per 1000 gravide (fra 56 færre til 61 færre)	Svært lav

Kvalitet gjenspeiler tillit til effektestimater vurdert ved hjelp av verktøyet GRADE.

Ekelund og medarbeidere fant at antallet prenatalt påviste tilfeller av trisomi 21 var signifikant høyere etter innføring av det rutinemessige tilbudet, tilsvarende var antall fødte med trisomi 21 signifikant lavere. Etter innføring av tidlig ultralyd ble det født 3,3 færre barn med trisomi 21 per 10 000 fødte. Ekelund og medarbeidere fant også at antall invasive tester gikk signifikant ned. Resultatene fra studien er oppsummert i tabell 13. Vi har vurdert tillit til effektestimaterne ved hjelp av verktøyet GRADE, en oppsummering av grunnlaget for vurderingen er gitt i vedlegg 4.

I studien til Ekelund og medarbeidere fra 2011 (Ekelund 2011) ble tall for fra 1997 og 98 sammenlignet med 2006 og 2007. Resultatene viste at også for trisomi 18 og 13 økte den prenatalte deteksjonsraten og oppdagelsen var tidligere i svangerskapet (Ekelund 2011, ikke gjengitt). Dette har liten betydning for antall fødte med trisomi 13 og 18 siden dette hovedsakelig er letale avvik.

Rutinemessig tidlig ultralyd alene versus ultralyd i andre trimester

Fem publikasjoner (Saltvedt 2005, Saltvedt 2006, Georgsson 2004, Georgsson 2010 og Bennett 2004) sammenlignet rutinemessige tidlige ultralydundersøkelser med rutinemessige ultralydundersøkelser i andre trimester.

To av studiene er del-publikasjoner av en svensk randomisert kontrollert studie omtalt som NUPP-studien (Nack uppklarning) av Saltvedt og medarbeidere (Saltvedt 2005, Saltvedt 2006). Hovedformålet med studien var å undersøke om et tilbud om ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 12 sammenlignet med svangerskapsuke 18 påvirket antallet fødte med trisomi 21. NUPP-studien inkluderte 39572 ikke-selekterte gravide fra flere sentre i Sverige. Disse ble randomisert til ultralyd i svangerskapsuke 12 (n= 19796) eller ultralyd i svangerskapsuke 18 (n=19776). Frafall etter randomisering var 3639 (1823/1816), og frafall for oppfølging var 255 (118/137). Studien ble gjennomført i en setting der gravide med kjent risiko (inkludert alder på 35 år eller mer) og kvinner som var urolige for at noe var galt, fikk tilbud om fosterdiagnostikk. Risikogruppen var ikke ekskludert fra studien, og fikk det normale tilbudet om fosterdiagnostikk som tillegg til tilbudet gitt av studien. Tilbud om ultralydundersøkelser hadde regionale variasjoner på tidspunktet for studien, slik at noen gravide fikk tilbud om ytterligere undersøkelser etter svangerskapsuke 18. Formålet med undersøkelsene var å bestemme svangerskapets lengde og undersøke for avvik etter en sjekklister. Undersøkelsen ble utført av spesialopplærte jordmødre. I svangerskapsuke 12 ble nakkeoppklaring målt med terskel for screen-positiv for trisomi lik 1:250 basert på FMF standard. Ved mistanke om kromosomavvik ble invasive tester for karyotyping (som regel fostervannsprøve) tilbudt. Normal karyotype og økt risiko ga utvidet undersøkelse i svangerskapsuke 18. Ved nakkeoppklaring større eller lik 3,5 mm ble det gitt tilbud om ekkoradiografi. Resultatene fra NUPP studien er vist i tabell 14 nedenfor.

NUPP-studien rapporterte ingen signifikante forskjeller i antall levende fødte, antall levende fødte med trisomi, alvorlige strukturelle avvik, eller hjertefeil i gruppene som fikk tilbud om tidlig ultralyd og de som ikke fikk det. Imidlertid var antallet tilfeller av trisomi 21 påvist før svangerskapsuke 22 signifikant høyere i gruppen som fikk tilbud om tidlig ultralyd. Tilnærmet alle tilfeller av trisomi 21 som ble påvist før svangerskapsuke 22, ble abortert, dette gjaldt begge gruppene. Med unntak av antall fødte totalt sett er det usikkerhet forbundet med disse utfallene, både på grunn av risiko for skjevheter og på grunn av få tilfeller. Antallet invasive tester var signifikant lavere i gruppen som fikk tilbud om tidlig ultralyd. Siden antallet invasive tester i utgangspunktet var betydelig høyere enn i Norge vurderte vi at dette utfallet ikke var overførbart til norske forhold. Tillit til effektestimaterne er vurdert ved hjelp av verktøyet GRADE, en oversikt over grunnlaget for vurderingen er gitt i vedlegg 4.

Tabell 14 Resultater fra NUPP-studien (Saltvedt 2005, Saltvedt 2006)

Utfall	Deltagere Design	Hendelser Tidlig UL (%)	Hendelser UL 2.trimester (%)	Effekt relativ RR (95 % KI) Absolutt effekt	Kvalitet GRADE
Levende fødte trisomi 21 etter uke 22	39572 RCT	10/18217 (0,05)	16/18023 (0,09)	RR 0,62 (0,28 til 1,36) Ingen signifikant forskjell	Lav
Totalt antall med trisomi 21	39572 RCT	55/18217 (0,30)	43/18023 (0,24)	RR 1,27 (0,85 til 1,88) Ingen signifikant forskjell	Høy
Antall trisomi 21 påvist før uke 22*	39572 RCT	42/18217 (0,23)	25/18023 (0,14)	RR 1,66 (1,01 til 2,73) 1 mer per 1000 gravide (fra 0 til 2 mer) ved tidlig UL	Lav
Antall selektive aborter ved trisomi 21 påvist før uke 22	39572 RCT	42/18217 (0,23)	24/18023 (0,13)	RR 1,73 (1,05 to 2,86) 1 mer per 1000 gravide (fra 0 mer til 2 mer) ved tidlig UL	Lav
Antall invasive tester	39572 RCT	1593/18217 (8,7)	2118/18023 (11,8)	RR 0,74 (0,7 til 0,79) 31 færre per 1000 gravide (fra 25 til 35 færre) ved tidlig UL	Svært Lav
Antall levende fødte med alvorlige strukturelle avvik	39572 RCT	107/18217 (0,59)	80/18023 (0,44)	RR 1,32 (0,99 til 1,77) Ingen signifikant forskjell	Lav
Påviste tilfeller med alvorlige strukturelle avvik før uke 22*	39572 RCT	74/18217 (0,41)	95/18023 (0,53)	RR 0,77 (0,57 til 1,04) Ingen signifikant forskjell	Lav
Antall hjertefeil påvist før uke 22	39572 RCT	7/18217 (0,04)	9/18023 (0,05)	RR 0,77 (0,29 til 2,07) Ingen signifikant forskjell	Lav

Totalt antall basert på data fra levende fødte og dødfødte etter svangerskapsuke 22 + data fra spontane og induserte aborter fra register (frafall oppfølging 118/137). Alvorlige avvik er uten kromosomavvik. RR = relativ risiko, KI = Konfidensintervall, GA= Gestasjonsalder. *Påviste tilfeller totalt, ikke testpositive. For deteksjonsrater se kapitlene om diagnostisk nøyaktighet. Kvalitet gjenspeiler tillit til effektestimater vurdert ved hjelp av verktøyet GRADE.

To studier (Georgsson 2004 og 2010) rapporterte resultater av undersøkelser gjort på gravide fra ett senter i NUPP-studien. Totalt 2026 kvinner fra NUPP takket ja til å delta i undersøkelsene. Dette tilsvarte hhv 912 (88,5 %) og 891 (89,5 %) som fikk ultralyd i hhv svangerskapsuke 12 og svangerskapsuke 18. De gravide ble intervjuet ved innrulling, i svangerskapsuke 24 og to måneder etter fødsel. Måleinstrumentene omfattet State-Trait Anxiety Inventory (STAI), The Cambridge Worry Scale (CWS) og Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) (Georgsson 2004) og tilknytning til fosteret med en modifisert Cranley Maternal-fetal attachment scale (CMFAS) (Georgsson 2010). Vi har ikke hentet inn Georgsson 2004 i fulltekst, men

basert oss på konklusjonene fra Kunnskapscenterets rapport (Reinar 2008). I denne studien var det ikke signifikante forskjeller i engstelse for barns helse om de gravide fikk ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 12 eller i svangerskapsuke 18. I en senere publisert studie av samme populasjon (Georgsson 2010) ble det vist en noe høyere skår for tilknytning, i gruppen som fikk ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 18 sammenlignet med svangerskapsuke 12, med skår på henholdsvis 3,50 (SD 0,54) versus 3,44 (SD 0,55), $p=0,04$. Forskjellen ser ut til å være liten, og vi er usikre på betydningen av resultatet. Vi har ikke formelt vurdert tillit til utfallet, men på grunn av fare for skjevhet, særlig relatert til mangel på blinding, er tilliten til utfallet sannsynligvis lav eller svært lav.

En britisk studie (Bennett 2004) omfattet 218 gravide som ble randomisert til tidlig ultralydundersøkelse (svangerskapsuke 8-12) med måling av "crown-rump" lengde (CRL) for å fastsette svangerskapslengde (GA gestasjonsalder) ($n=104$) og ultralydundersøkelse med biometrimålinger i andre trimester (svangerskapsuke 19) ($n=92$). Resultatene er vist i tabell 15. Tillit til effektestimatene er vurdert ved hjelp av verktøyet GRADE, en oversikt over grunnlaget for vurderingen er gitt i vedlegg 4.

Tabell 15 Resultater fra Bennett 2004 (Storbritannia), svangerskapslengde og induksjon av fødsel

Utfall	Deltagere Design	Hendelser Tidlig UL (%)	Hendelser UL 2.trimester(%)	Effekt relativ RR (95 % KI) Absolutt effekt	Kvalitet (GRADE)
Antall igangsatte fødsler pga GA uke > 41	RCT*	5/104 (4,8)	12/92 (13)	RR 0,37 (0,14-0,96) 82 færre per 1000 gravide (fra 5 til 112) ved tidlig UL	Lav
Andelen gravide diagnostisert overtidig	RCT*	7/104 (6,7)	15/92 (16,3)	RR 0,41 (0,18-0,94) 96 færre per 1000 gravide (fra 10 til 134 færre) ved tidlig UL	Lav

*Studien ble stoppet før tiden. Kvalitet gjenspeiler tillit til effektestimat vurdert ved hjelp av verktøyet GRADE.

Nakkeoppklaring sammenlignet med nakkeoppklaring kombinert med blodprøve (KUB)

Vi fant ingen sammenlignende studier som rapporterte helseeffekter for dette spørsmålet.

Sammenligning av utfall på tvers av studiene

Vi fant tre utfall, antall fødte med trisomi 21, antall invasive tester og antall igangsatte fødsler, som var studert i to studier. Vi har ikke slått disse sammen i meta-analyser, men likevel kort kommentert tillit til utfallene nedenfor.

Antall fødte med trisomi 21

Mens det i NUPP-studien (Saltvedt 2005) ikke ble rapportert om signifikant forskjell i antall levende fødte med trisomi 21 ved ultralyd i første eller andre trimester, fant Ekelund og medarbeidere en signifikant forskjell. Fordi dette er to helt ulike typer av studier, har vi ikke slått sammen resultatene i en meta-analyse. Effektestimatene er svært like med RR 0,62 (0,28 til 1,36) i NUPP-studien og 0,6 (0,39 til 0,93) i studien til Ekelund. NUPP har, på grunn av lav forekomst (få hendelser), for få deltagere til å kunne gi signifikante forskjeller i antall fødte med trisomi 21. En RR på 0,6 tilsier at det per 100 000 gravide med en forekomst på ca 80 tilfeller av levende fødte med trisomi 21, slik det var i den danske studien, vil være 33 (fra 5,4 færre til 50 færre) per 100 000. At studiene har svært likt effektestimat og overlappende konfidensintervall styrker vår tillit til effektestimatene.

Antall invasive tester

Både Ekelund (Ekelund 2008) og NUPP-studien (Saltvedt 2005) rapporterte om en signifikant og betydelig nedgang i antall invasive tester ved tidlig ultralyd, med RR på hhv 0,45 (0,43 til 0,47) og 0,74 (0,7 til 0,79). Dette styrker vår tillit til at innføring av et slikt tilbud i Sverige og Danmark, hvor alderskriteriet var 35 og 36 år, er en direkte årsak til nedgangen. Imidlertid er antallet invasive tester i Norge betydelig lavere, og det er usikkert om disse resultatene er overførbare til en norsk setting.

Antall igangsatte fødsler grunnet overtidighet

Harrington og medarbeidere (Harrington 2005), i motsetning til Bennett og medarbeidere, fant ingen signifikant forskjell i induksjon av fødsel grunnet overtidighet med RR på henholdsvis 1,11 (0,56 til 2,2) og RR 0,37 (0,14 til 0,96). Konfidensintervallene er overlappende, men ytterligere studier er nødvendige for å kunne konkludere om dette utfallet.

Sikkerhet

For spørsmål om sikkerhet har vi hovedsakelig basert oss på oversikten til Torloni og medarbeidere. Også IQWIG-rapporten fra 2011 baserer sine konklusjoner på denne. Oversikten til Torloni og medarbeidere ble bestilt som ledd i forarbeidet til en større WHO-studie som skulle utvikle internasjonale standarder for fosterets vekst (www.WHOofetalgrowth.org). Totalt ble 61 titler som omfattet 41 studier av ulikt studiedesign og ulik kvalitet, inkludert. Studiene rapporterte en lang rekke utfall for mor, foster og barn etter ultralydundersøkelser i svangerskapet sammenlignet med en kontrollgruppe med ingen eller færre undersøkelser. Antall inkluderte studier, rapporterte utfall i studiene, og studiedeltagere er vist i tabell 16.

Vi fant ved gjennomgang av vedleggene til oversikten at 4 av de 41 studiene oppga resultater særskilt for undersøkelser før svangerskapsuke 14. Av disse hadde alle sett på tidlig ultralyd gitt til en risikopopulasjon. Torloni og medarbeidere konkluderte at det, muligens med unntak av økt risiko for ikke-høyrehendthet påvist i to studier, var få signifikante forskjeller i disfavør av ultralydundersøkelser, og at disse forskjellene kan skyldes tilfeldigheter eller forvirringsfaktorer (tabell 16).

Tabell 16 Resultater om sikkerhet fra Torloni 2009

Titler (studier)	Tiltak /kontroll	Studier/Rapporterte utfall	Signifikante forskjeller til kontrollgruppe	Tiltro til effektestimater (GRADE)
61 titler (41)	Ultral lydundersøkelse i medisinsk uselekterte svanger-skap /ingen eller færre undersøkel-ser	Mor: 9 RCT/ sykehus innleggelse	Ingen signifikante funn i disfavør av UL*	Ikke vurdert
		1 kohort/ komplikasjoner		
		Foster: 10 RCT, 9 CT, 6 kohort/avvik, vekst, vekt	Ingen signifikante funn i disfavør av UL*	
		Barn: 10 RCT/perinatale utfall	Ingen signifikante funn i disfavør av UL*	
		6CT/vekst og utvikling	Ingen signifikante funn i disfavør av UL*	
		2RCT/ ikke-høyrehendthet	Totalt ikke signifikant* Subgruppe gutter marginalt i disfavør av UL*	

**Etter analyse av mulige forvirringsfaktorer, signifikante forskjeller var gjennomgående svært små, støttet av studier med stor risiko for skjevhet og fare for forvirringsfaktorer som sannsynligvis har påvirket resultatet.*

Imidlertid påpekte Torloni og medarbeidere også at spørsmål om bivirkninger av ultralydundersøkelser i liten grad er systematisk vurdert, og at ingen av de inkluderte studiene var planlagt for å undersøke mulige biologiske effekter. I tillegg til oversikten til Torloni og medarbeidere ble vi gjort oppmerksomme på en oversikt publisert i august 2011 (Salvesen 2011) som fokuserte på utfallet "ikke-høyrehendte". Salvesen oppdaterte studier fra Torloni, og inkluderte en ny studie i meta-analysen om ikke-høyrehendthet. Dette ga marginal signifikant forskjell i antall ikke høyrehendte. Salvesen vektlegger imidlertid usikkerhet i sin diskusjon av funnene, og vi har ikke gjengitt resultatene.

Metodologiske utfordringer

Begrensinger i det systematiske søket og inklusjonskriteriene

Vi kan ikke utelukke at det foreligger primærstudier publisert før 2007 som kan gi dokumentasjon på en effekt av tidlig ultralyd. En gjennomgang av diskusjonen, resultatene, referansene og vedleggene til de inkluderte systematiske oversiktene gir ikke grunnlag til å tro at det foreligger studier som vil endre våre konklusjoner.

Effekt

Vi har kun inkludert studier som så på sammenheng mellom tidlig ultralyd og helseeffekter gitt til en ikke-selektert gruppe av gravide. Vi har ikke inkludert studier om diagnostisk oppfølging. Studier av diagnostisk oppfølging kunne muligens ha gitt en indirekte indikasjon på effekter av en tidlig ultralydundersøkelse. Spørsmålet som

da skulle vært stilt, er om fosterdiagnostikk ved indikasjon eller påvist risiko har en effekt for helsen til mor, foster eller barn. Vi kan ikke utelukke at det finnes studier av fosterdiagnostisk oppfølging som kan gi slik indirekte indikasjon på en effekt av et rutinemessig tilbud om tidlig ultralyd. Siden det vil være uetisk å randomisere til ikke å få oppfølging, vil dette sannsynligvis være observasjonelle studier av prognose med flere faktorer som kan påvirke resultatet, og dermed gi usikker informasjon.

For påvisning av kromosomfeil og svært alvorlige avvik kan vi, basert på de identifiserte studiene og tall fra Medisinsk fødselsregister, si at en vesentlig konsekvens av fosterdiagnostisk oppfølging er svangerskapsavbrudd. For påvisning av tvillinger med felles morkake foreligger et behandlingsalternativ, og tidlig ultralyd kan derfor vise seg å ha helsemessig effekt. Vi fant imidlertid ikke studier som bekrefter en slik direkte effekt av tidlig ultralyd. For andre tilstander foreligger ikke behandlingsalternativer under svangerskapet, men vi kan ikke utelukke at tettere oppfølging og for eksempel tilrettelagt fødsel på bakgrunn av funn, kan ha en helsemessige gunstig effekt. I Kunnskapssenter rapporten fra 2008 ble det søkt etter studier som analyserte prognosen for fostre som fikk påvist blant annet hjertefeil i svangerskapet sammenlignet med fostre som ikke fikk påvist en slik feil. Det ble ikke funnet nyere kontrollerte studier som ga sikre svar på dette.

Vurdering av masseundersøkelser og screening

Mens man tradisjonelt har vurdert diagnostiske undersøkelser på bakgrunn av treffsikkerhet og klinisk validitet, er det i stadig større grad blitt naturlig å etterlyse dokumentasjon av effekt ved innføring av større masseundersøkelser og screeningsprogram. Når det gjelder tidlig ultralyd, er det en kjensgjerning at dokumentasjonen av effekt i liten grad er kjent. Den medisinske faglige begrunnelsen der et tilbud om screening er innført, for eksempel i England og Wales, er som regel kunnskap om undersøkelsens evne til å oppdage avvik og da spesielt trisomi 21. Å innføre screening for trisomi 21 har etisk sett ikke vært en akseptabel begrunnelse for å innføre tidlig ultralyd i Norge. Vi ble derfor bedt om å undersøke om det kan være andre formål som kan utgjøre en medisinsk faglig begrunnelse for et tilbud om tidlig ultralyd. Når man skal evaluere et tiltak ut ifra et masseundersøkelsesperspektiv eller screeningsperspektiv, er dette metodologisk utfordrende når formålet med tilbudet ikke er klart formulert. Vi har derfor vært svært brede i vår tilnærming, likevel fant vi ikke dokumentasjon for en direkte effekt av tidlig ultralyd annet enn for påvisning av trisomi.

Sikkerhet

De inkluderte systematiske oversiktene og enkeltstudiene ga ingen grunn til å anta at ultralydundersøkelser i seg selv er skadelige eller gir negative helseeffekter for mor, foster eller barn. Vi har fokusert på utilsiktede, skadelige effekter (bivirkninger) av teknologien i seg selv studert i kliniske studier. Kunnskapsgrunnlaget bak grenseverdier som biologiske effekter i vev og fosterskader undersøkt i dyreforsøk er ikke belyst. At en teknologi er sikker innebærer fravær av skadelige effekter på kort

eller lang sikt. Dette gjelder enten effekten er beskrevet og påvist i kliniske studier eller ikke. En vurdering av sikkerhet må derfor også bygge på andre kilder til kunnskap enn kliniske studier alene. De fleste studiene ble gjort med ultralydapparat med frekvenser brukt i 20-25 år (10-20 Mhz), og erfaring fra bruk har ikke gitt indikasjon på skade. Nye apparater f.eks fargescannere og Doppler kan ha høyere frekvenser. I følge forfatterne av en amerikansk konsensusrapport om sikkerhet ved ultralydundersøkelser (Fowlkes 2008) kan potensielle skadelige effekter i teorien ha sitt opphav i biologiske effekter grunnet temperaturøkning i vev, mekanisk akustisk ødeleggelse av vev, og trykk som kan påvirke små gassbobler for eksempler i lunger. Rapporten fremhever at det er bred enighet om at diagnostiske ultralydapparater ikke gir en intensitet i form av frekvens og varighet som i teorien skal gi skade på celler og vev. Likevel fremhever rapporten at dagens (amerikanske) grenseverdier for intensitet i liten grad er basert på systematiske forsøk med moderne utstyr. I tillegg er det bekymring for at fosteret tidlig i svangerskapet kan være spesielt følsomt for ytre påvirkning. Vi kan derfor ikke utelukke at ny og mer systematisk forskning kan endre konklusjonene. Det bør derfor diskuteres om man bør vise forsiktighet, særlig med hensyn til apparater med nye frekvenser og antallet undersøkelser tidlig i svangerskapet.

Konklusjoner

Vi fant ingen dokumentasjon for en helsemessig gevinst av tidlig ultralyd. Vi fant dokumentasjon for at tidlig ultralyd kan føre til at det fødes færre barn med trisomi 21 (Downs syndrom). Tidlig ultralyd kan gi flere kvinner som er fornøyde med svangerskapsomsorgen. For andre utfall fant vi ikke grunnlag for å kunne konkludere om effekter av å tilby tidlig ultralyd til alle gravide. Betydningen av bedre diagnostisering av tvillinger med felles morkake er derfor uavklart.

Det er ikke holdepunkter for at ultralydundersøkelsen i seg selv har en direkte skadelig effekt for mor, foster eller barn. Det er et kunnskapshull når det gjelder kliniske studier om gjentatte og langvarige undersøkelser, undersøkelser tidlig i svangerskapet, og enkelte typer av nytt utstyr.

Diagnostisering av tvillinger med felles morkake

Bakgrunn

Av ca 60 000 svangerskap i Norge, er om lag 1000 svangerskap med tvillinger (flerlinger). Tvillinger kan ha hver sin morkake (dikoriale) eller dele morkake (monokoriale), noe som gjelder ca 15 - 30 % av tvillingsvangerskap. Påvisning av tvilling-svangerskap er en del av den ordinære svangerskapsundersøkelsen i svangerskapsuke 17 - 19 (se beskrivelse av dagens tilbud). Svangerskap der tvillinger deler morkake, har økt risiko for komplikasjoner og prenatal død. I alle tvillingsvangerskap er det karforbindelser mellom tvillingene, men hos noen oppstår en ubalanse i blodforsyningen mellom tvillingene. Dette kan føre til utvikling av tvillingtransfusjonssyndrom (TTS) hos rundt 15 % av tvillinger med felles morkake. Det er vanligvis ingen symptomer som indikerer utvikling av tvillingtransfusjonssyndrom, og få studier har kartlagt når i svangerskapet tvillingtransfusjonssyndrom oppstår, og hvordan tilstanden utvikles (O'Donoghue 2007). I en dansk studie fra 2011 som fulgte 281 tvillinger med felles morkake var det 4,6 % svangerskapsavbrudd før uke 24, hovedsakelig grunnet alvorlig tvillingtransfusjonssyndrom (Oldenburg 2011). Dødeligheten av tvillingtransfusjonssyndrom er opp mot 80 % dersom tilstanden ikke behandles, og tilstanden kan føre til nevrologiske skader (El Kateb 2008). Der det er mistanke om felles morkake, vil den gravide få tettere oppfølging i svangerskapet, dette er nylig beskrevet i en engelsk retningslinje for oppfølging av tvillinger (NICE 2011). Det finnes flere behandlingsmetoder dersom tvillingtransfusjonssyndrom oppstår. En Cochrane oversikt fra 2008 vurderte og sammenstilte studier på de ulike behandlinger for tvillingtransfusjonssyndrom (Roberts 2008).

Mulige behandlingsmetoder ved tvillingtransfusjonssyndrom:

- laserkoagulasjon av blodårene i placenta,
- amnioreduksjon der overflødig fostervæske fjernes,
- septostomi der fosterhinnen punkteres
- selektiv abort av en tvilling

Oversikten inkluderte to randomiserte kontrollerte studier, en studie som sammenlignet amnioreduksjon med septostomi, og en studie som sammenlignet laserbehandling med amnioreduksjon. Forfatterne konkluderer med at laserkoagulasjon gir

bedre overlevelse både i svangerskap og nyfødtp perioden sammenlignet med amnio-reduksjon.

Det er flere mulige markører for å vurdere om tvillinger har felles morkake:

- **Kjønn:** Dersom tvillingene har forskjellig kjønn vil de også ha hver sin morkake. Kjønnbestemmelse kan derfor utelukke felles morkake. utfordringen er at kjønnbestemmelse tidlig i svangerskapet er usikker, og at dette heller ikke er 100 % sikkert ved ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19.
- **Antall morkaker:** Dersom det tydelig observeres to separate morkaker, kan felles morkake utelukkes. I mange tvillinggraviditeter vil dette være vanskelig å vurdere fordi morkakene er dårlig separert. Shetty anslår at dette kan avklares hos rundt 30 % av tvillingene (Shetty 2005).
- **Lambda eller "twin peak" tegn:** Lambda eller "twin peak" er visualisering av to fosterhinner og to amnionhinner, og er markør for tvillinger med hver sin morkake.
- **T-tegn:** viser de to amnionhinnene uten fosterhinne, og er markør for monokoriale tvillinger.

Metode

For oppfølging av tvillinggraviditeter formulerte vi følgende spørsmål:

- Hva er diagnostisk nøyaktighet av ultralyd i svangerskapsuke 11-13 for påvisning av morkaker og fostersekker (korionisitet og amnionisitet) sammenlignet med patologiske undersøkelser eller diagnose ved fødsel?

Vi utarbeidet følgende kriterier for hvilke studier som anses som relevant for å kunne besvare problemstillingen. Kriteriene er strukturert etter PICO som er forkortelse for "Population, Intervention, Comparison and Outcome" (tabell 17)

Tabell 17 PICO for diagnostisering av felles morkake hos tvillinger

Populasjon	Gravide som har fått påvist mer enn ett foster
Intervensjon	Tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11-13 med påvisning av markører for felles morkake eller ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17-19
Referansetest	Verifisering av kjønn eller patologisk vurdering av morkake etter fødsel
Utfall	Diagnostisk nøyaktighet, deteksjonsrater og falske positive
Studiedesign	Systematiske oversikter, relevante sammenlignende studier og diagnostiske studier publisert i 2007 eller senere, eller ikke funnet i inkluderte systematiske oversikter. Minimum 100 deltagere i studier av diagnostiske utfall, ingen begrensning i størrelse for kliniske utfall.

Systematiske søk

Basert på inklusjonskriteriene beskrevet over utformet vi søkestrategier med termer for populasjon, intervensjon og diagnostiske utfall (Fullstendig søkestrategier er gjengitt i vedlegg 2). Søkene ble gjennomført 27. juni og 1. juli og omfattet databasene Medline, Embase, Cochrane og CRD.

Inklusjon av relevant litteratur

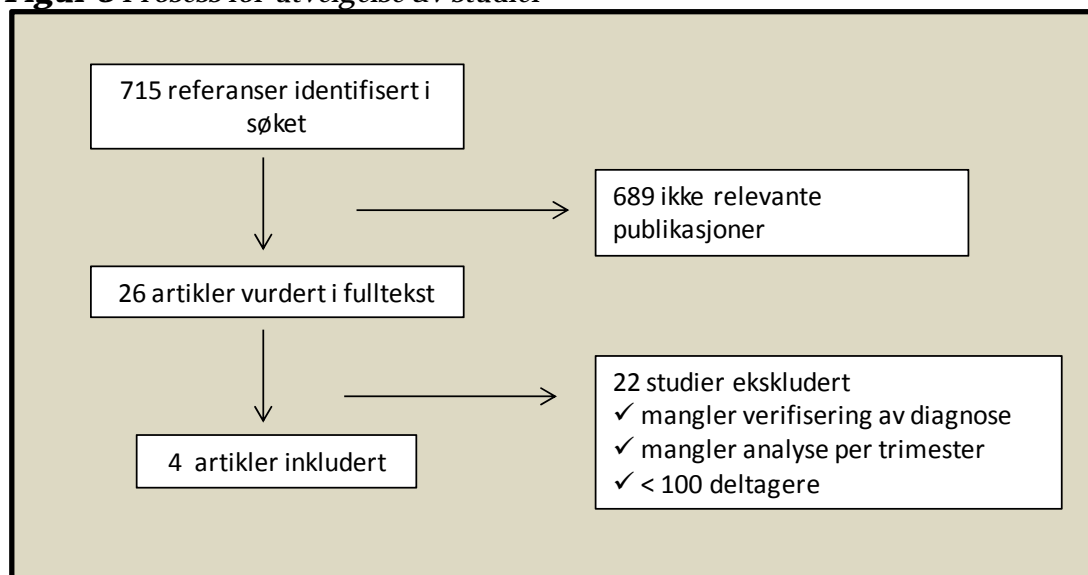
Minst to prosjektmedarbeidere gjennomgikk alle titler og sammendrag uavhengig av hverandre. Mulig relevante artikler ble vurdert i fulltekst. Minst to medarbeidere gikk igjennom alle fulltekstartiklene. Endelig inklusjon ble avgjort av VL og INN basert på konsensus.

Vurdering av kvalitet, sammenstilling av resultater og vurdering av tillit til utfallsmål

For vurdering av kvalitet av diagnostisk nøyaktighet brukte vi sjekklisten QUADAS (Westwood 2005). Resultatene fra studiene ble lagt inn i Review manager software av en person, og sjekket av en annen person. Sammenstilling av data er presentert narrativt, og studienes medianverdier for deteksjonsrate og falsk positiv rate beregnet i Excel.

Resultater

Figur 3 *Prosess for utvelgelse av studier*



Utvelgelse av studier er vist i figur 3. I tillegg vurderte vi referanser gitt av fagpanelet i fulltekst. Etter vurdering av sammendrag og fulltekstartikler inkluderte vi fire publikasjoner som oppfylte våre inklusjonskriterier. Ved inklusjonen la vi vekt på at felles morkake var verifisert ved patologisk vurdering av morkaken eller kjønnsbestemmelse (ulike kjønn gir dikoriale tvillinger). Videre var det vesentlig at tidspunkt-

tet for ultralydundersøkelsen var oppgitt, slik at det var mulig å skille mellom ultralydundersøkelser gjort før og etter svangerskapsuke 14.

Inkluderte studier

Alle de inkluderte studiene vurderte kombinasjonen av flere tegn for å vurdere om tvillingene delte morkake. Studiene var utført ved fostermedisinsk senter og omfattet gravide som var henvist for oppfølging av tvillinggraviditeter. Hvilke tegn som er vurdert, er vist i tabell 18. Kvalitetsvurdering av studiene viste god kvalitet for de inkluderte studiene.

Tabell 18 Inkluderte studier

Studie	N	Setting	Design	GA ved UL (uker)	PV	UL tegn	Frafall	QUADAS Skår
Caroll 2002	165	England	Prospektiv	10-14	ja	Lambda T ITM	15	11/14
Lee 2006	410	USA	Retrospektiv	≤ 14 >14 ≤ 24	ja	Lambda T Kjønn	18	11/14
Menon 2005	344	Malaysia	retrospektiv	≤ 14	ja	Lambda T ITM Kjønn	0	10/14
Stenhouse 2002	131	Skottland	Prospektiv	7-28	ja	Kjønn Lambda Placenta	0	11/14

PV= Patologisk vurdering av placenta, UL= ultralyd, ITM= intertwine membrane, GA= gestasjonsalder, QADAS = system for kvalitetsskåring av studien, skala fra 1-14, der full skår på alle spørsmål er 14.

Caroll og medarbeidere inkluderte til sammen 165 gravide med tvillinger, hvorav 150 hadde fått bekreftet antall morkaker eller kjønn etter fødsel. Ultralydundersøkelsen ble utført mellom svangerskapsuke 10 og 14, median 12 uker. Lambda-tegnet eller to separate morkaker ble observert i 113 av 166 dikoriale og i ingen av de monokoriale tvillinggraviditeter. T-tegnet ble observert i alle 34 monokoriale tvillinggraviditeter, og i 2 av 116 dikoriale tvillinggraviditeter. Tykkelse på "intertwin membrane" ITM ble registrert for 32 av 34 monokoriale tvillinggraviditeter og 110 av 116 dikoriale. Median ITM-tykkelse var 0,9 mm (0,6-1,2 mm) i gruppen av monokoriale tvillinggraviditeter og 2,2 mm (0,7-4,1 mm) i gruppen av dichoriale. Ved en terskel

for ITM på 1,5 mm hadde 32 av 32 monokoriale tvillinggraviditeter mindre enn 1,5 mm ITM og 100 av 108 dikoriale tykkere membran enn dette. Se figur 4 og 6 for samlet fremstilling av resultatene.

Lee og medarbeidere inkluderte til sammen 410 gravide med tvillinger. Alle fikk bekreftet antall morkaker og kjønn etter fødsel. Studien vurderte lambda tegnet for dikoriale og T-tegnet for monokoriale tvillinggraviditeter, samt lokalisering av morkaken. I denne studien ble 247 gravide undersøkt i første trimester og 163 i andre trimester. Ved ultralyd i første trimester ble 44 av 49 monokoriale tvillinggraviditeter oppdaget (sensitivitet 0,898), og 1 av 198 dikoriale ble feilaktig vurdert som monokorial (spesifisitet 0,995). Ved ultralyd i andre trimester ble 44 av 50 monokoriale oppdaget (sensitivitet 0,880), og 6 av 107 dikoriale ble feilaktig vurdert som monokoriale (spesifisitet 0,947). Se figur 4 og 6 for samlet fremstilling av resultatene.

Menon og medarbeidere inkluderte til sammen 436 gravide med tvillinger, der alle fikk bekreftet antall morkaker og kjønn etter fødsel. Av disse fikk 344 ultralyd i første trimester og 92 i andre eller tredje trimester. Fordi data fra andre og tredje trimester er presentert sammen, har vi ikke benyttet disse. Vi har analysert data fra 60 monokoriale og 284 dikoriale tvillinggraviditeter som ble undersøkt i første trimester. Markører for diagnostisering av monokoriale tvillinggraviditeter var antall synlige fosterhinner (korion) før svangerskapsuke 10, vurdering av kjønn, separate morkaker, lambda, T-tegn etter uke 10. I denne studien ble alle de 60 monokoriale tvillinger korrekt diagnostisert (sensitivitet 1,0), mens tre dikoriale ble feilaktig klassifisert som monokoriale ved ultralyd i svangerskapsuke 6-8 (spesifisitet 0,979). Se figur 4 og 6 for samlet fremstilling av resultatene.

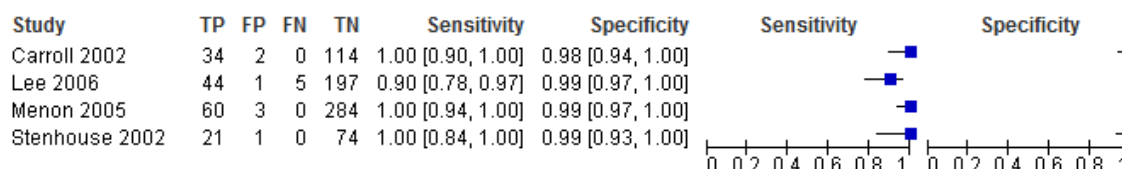
Stenhouse og medarbeidere inkluderte 146 gravide med tvillinger, der 138 fikk bekreftet antall morkaker og kjønn etter fødsel. Ultralydundersøkelsen ble utført i uke 7-28, men forfatterne presenterer separate resultater for ultralyd før og etter uke 14. Markører var antall morkaker, lambda og kjønn. 97 gravide ble undersøkt før uke 14, og 49 etter uke 14. Ved undersøkelse før uke 14 ble 22 tvillingsvangerskap vurdert som monokoriale og 74 som dikoriale. En tvillinggraviditet som var vurdert som monokorial, viste seg å være dikorial ved undersøkelse av morkaken (sensitivitet 1,00, spesifisitet 0,99). Ved undersøkelse etter svangerskapsuke 14 ble det oppdaget 10 monokoriale graviditeter, hvorav tre viste seg å være dikoriale etter vurdering av morkakene. 29 gravide fikk diagnostisert dikoriale svangerskap, hvorav 3 viste seg å være monokoriale etter vurdering av morkaken (sensitivitet 0,77, spesifisitet 0,90). Se figur 4 og 6 for samlet fremstilling av resultatene.

Ultralyd før svangerskapsuke 14 for diagnostisering av tvillinger med felles morkake

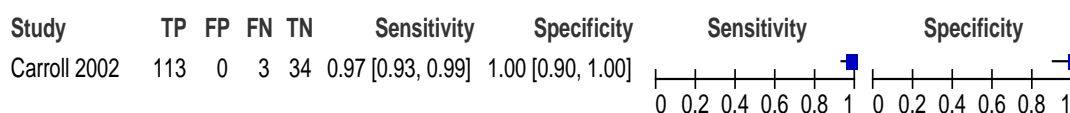
Fire av de inkluderte studiene rapporterte sensitivitet og spesifisitet for diagnostisering av felles morkake ved ultralydundersøkelse før svangerskapsuke 14 (Caroll

2002, Lee 2006, Menon 2005, Stenhouse 2002). Resultatene fra disse studiene viste høy sensitivitet og spesifisitet, både for kombinasjon av markører (Lambda, T-tegnet og tykkelse på membraner) og for Lambda tegnet, se figur 4 og 5. Median sensitivitet for kombinasjon av markører var 100 %, og median spesifisitet var 99 %. En studie rapporterte også data for Lambda tegnet alene (Carroll 2002), sensitivitet var 97 % og spesifisitet 100 %.

Figur 4 *Kombinasjon av markører for avklaring av korionisitet før svangerskapsuke 14*



Figur 5 *Lambda tegnet for avklaring av korionisitet før svangerskapsuke 14*

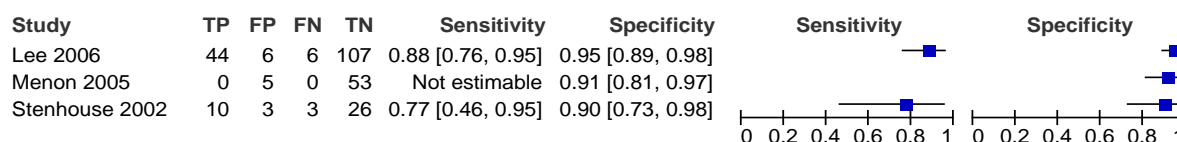


Det betyr at man ved kombinasjon av begge markørene påviste tilnærmet alle tvillinger med felles morkake og at det var få falske positive (ca 1 %).

Ultralyd etter uke 14 for diagnostisering av tvillinger med felles morkake

Tre av de inkluderte studiene rapporterte data som ga grunnlag for å beregne sensitivitet og spesifisitet for påvisning av felles morkake ved ultralydundersøkelse etter svangerskapsuke 14 (Lee 2006, Menon 2005, Stenhouse 2002). Ingen av studiene oppga at undersøkelsen ble utført så sent som svangerskapsuke 17 - 19. Disse studiene rapporterte noe lavere sensitivitet og spesifisitet enn ved ultralydundersøkelser for svangerskapsuke 14 (figur 15), med ca 80 % sensitivitet og 90 % spesifisitet.

Figur 6 *Kombinasjon av markører for avklaring av korionisitet etter svangerskapsuke 14*



Det betyr at man i disse studiene påviste ca 80 % tvillinger med felles morkake og at ca 10 % som senere ble avklart å ikke ha felles morkake fikk et falskt positivt testresultat.

Metodologiske utfordringer og innspill til modell

Vi inkluderte fire studier som hadde vurdert markører for diagnostisering av tvillinger med felles morkake. Den ekskluderte litteraturen omfattet studier som mangler bekreftelse av antall morkaker ved vurdering av kjønn eller patologisk vurdering av morkake etter fødsel. Flere studier spenner over ulike trimestere, slik at det ikke er mulig å hente ut data for første eller andre trimester alene. Slike studier er også ekskludert. Vi har presentert data for "før eller etter" svangerskapsuke 14, fordi dette reflekterer slutt på første og start på andre trimester. Ideelt sett burde vi hatt studier med data fra svangeskapsuke 11 - 13 og svangerskapsuke 17 - 19, men vi fant ikke studier med data for svangerskapsuke 17 - 19.

Fagpanelets innspill til modell, basert på studiene og egen erfaring, var at anslagsvis 99,5 % av tvillinger med felles morkake kan oppdages med en falsk positiv rate på anslagsvis 1 %. Senere i svangerskapet er deteksjonsraten sannsynligvis lavere, men her er det få studier og derfor større usikkerhet. Fagpanelet anslo at ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19 kan oppdage anslagsvis 67 % av tilfellene med felles morkake, med en falsk positiv rate på anslagsvis 10 %.

Konklusjon diagnostisering av tvillinger med felles morkake

En tidlig ultralydundersøkelse vil kunne påvise de aller fleste (tilnærmet 100 %) av tvillinger med felles morkake. Senere i svangerskapet er deteksjonsraten sannsynligvis lavere og flere gravide vil ha behov for oppfølging over en lengre periode, men her er det få studier og derfor noe større usikkerhet.

Diagnostisering av strukturelle avvik

Bakgrunn

Strukturelle avvik har en forekomst i Norge i på i overkant av 2 % av alle fostre (registrerte levende fødte, dødfødte og induserte aborter). Disse tallene omfatter ikke spontane aborter som gjerne forekommer i første trimester. Antall avvik som klassifiseres som alvorlige strukturelle avvik spenner over et vidt spekter og alvorlighetsgrad med hjertefeil som den vanligste. Å oppdage avvik i svangerskapet kan ha betydning for å tilrettelegge fødsel, og gi rask oppfølging av barnet. Det kan også ha betydning for å forberede foreldrene, og gi den gravide en valgmulighet om å avslutte svangerskapet.

Studier av diagnostisk nøyaktighet sier noe om hvor treffsikker en undersøkelse er relativt til en referanse. Det vil si om den kan påvise det den er tenkt å påvise. I tillegg gir studier av diagnostisk nøyaktighet en indikasjon på hvor mange som potensielt vil kunne få et gitt diagnostisk utfall. Studiene gir ingen direkte dokumentasjon for en helseeffekt. Når vi likevel har vurdert denne typen studier, er det for å undersøke om treffsikkerheten av en ultralydundersøkelse tidlig i svangerskapet teknisk kan være forskjellig fra senere i svangerskapet, og om en kombinasjon av en ultralydundersøkelse tidlig og senere i svangerskapet vil kunne gi flere oppdagede tilfeller enn bare en undersøkelse.

Metode

Det systematiske søket og inklusjonsprosessen brukt i dette kapitlet er den samme som beskrevet i metoddelen i kapitlet om helseeffekter (se også vedlegg 1 og 2). Inklusjon og kvalitetsvurderingen er gjennomført på samme måte som beskrevet i kapitlet om påvisning av felles morkake.

Forskningsspørsmål:

- Hva er diagnostisk nøyaktighet av rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11-13 og svangerskapsuke 17 til 19 for påvisning av strukturelle avvik?

Inklusjonskriterier

Inklusjonskriterier er gitt i tabell 19.

Tabell 19 PICO for tidlig ultralyd ved diagnostisering av strukturelle avvik

Populasjon	En medisinsk ikke-selektert populasjon av gravide
Indikator test	Tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11-13, Ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17-19
Referansetest	Oppfølging med en eller flere undersøkelser som kan bekrefte eller avkrefte en diagnose eller tilstand av undersøkelsen.
Utfall	Diagnostisk nøyaktighet (sensitivitet og spesifisitet), deteksjonsrater og falske positive for strukturelle avvik eller data som kan brukes for å beregne dette
Studiedesign	Systematiske oversikter, relevante sammenlignende studier og diagnostiske studier publisert i 2007 eller senere, eller ikke funnet i inkluderte systematiske oversikter. Minimum 100 deltagere i studier av diagnostiske utfall

Eksklusjonskriterier Studier som bare har undersøkt en risikopopulasjon. Studier der det ikke fremgår når og hvordan ultralydundersøkelsen er gitt og formålet med undersøkelsen. Rene modelleringsstudier og økonomiske analyser som ikke var basert på et systematisk søk etter kunnskapsgrunnlag. Små pasientserier (< 100 pasienter) og studier uten referansetest. Med unntak av studier som sammenligner strategier, har vi ekskludert studier som ikke rapporterer både deteksjonsrater og falsk positiv rate relativt til en referansetest, eller data som kan benyttes for å beregne dette.

Utdyping av inklusjonskriteriene

Referansetest og diagnostisk nøyaktighet

Vi har bare inkludert studier som gir mulighet til å beregne både sensitivitet og spesifisitet, eller deteksjonsrater og falske positive.

Definisjon av strukturelle avvik

Medfødte avvik, misdannelser eller anomalier kan defineres og betegnes på ulike måter. I dette kapitlet har vi hatt som mål å inkludere studier som har sett på diagnostisk nøyaktighet for alvorlige strukturelle avvik som ikke er kromosomfeil. Det betyr at studien skal ha hatt som formål å se på alle typer strukturelle avvik som ikke er kromosomavvik, uten at vi har stilt krav til definisjon av hva som faller inn under alvorlige avvik. Studier som har sett på alle typer avvik inkludert kromosomavvik, men som gir separate resultater for ulike type avvik er inkludert. Studier som bare har sett på enkeltavvik eller grupper av avvik er ekskludert.

Resultater

Vi inkluderte studier publisert frem til juni 2011. Vi baserte oss også på funn i Kunnskapscenterets rapport fra 2008 (Reinar 2008) og notat fra 2011 (Norderhaug 2011). De samme 118 studiene som ble gjennomgått for kliniske utfall ble også gjennomgått for diagnostiske utfall. I tillegg ble enkeltstudier identifisert i SBU-rapporten og IQWIG-rapporten. Studier ble valgt ut fra kriterier som beskrevet i metodekapitlet.

Fra oppdateringssøket ekskluderte vi studier som inkluderte risikopopulasjoner, studier som ikke rapporterte diagnostiske utfall for strukturelle avvik samlet sett, studier som bare rapporterte utfall for enkelte strukturelle avvik eller grupper av avvik (for eksempel hjertefeil, leppegane spalte, eller pga språk, se vedlegg 5 for oversikt over ekskluderte studier og begrunnelse for eksklusjon).

Vi fant ingen nye og oppdaterte systematiske oversikter som dekket strukturelle avvik eller anomalier som en helhet. Totalt inkluderte vi ni studier som rapporterte både sensitivitet og spesifisitet for påvisning av strukturelle avvik. I tillegg har vi gjengitt deteksjonsrater fra en studie som sammenlignet rutinemessige ultralydundersøkelser i første og andre trimester (Saltvedt 2006) som også er inkludert for spørsmål om effekt. Med unntak av én studie fra oppdateringssøket (Chen 2009) var studiene om diagnostisk nøyaktighet fra IQWIG-oversikten fra 2008 (IQWIG 2008). Vi har ikke hentet disse inn i fulltekst. Tre av studiene (Bilardo 1998, Chen 2004 og Souka 2006) ga resultater fra første trimester undersøkelser med måling av nakkeoppklaring, mens seks studier ga data fra andre trimester (Blazer 2004, Crane 1999, Jørgensen 1999, Nakling 2005 og Skupski 1996 og Chen 2009).

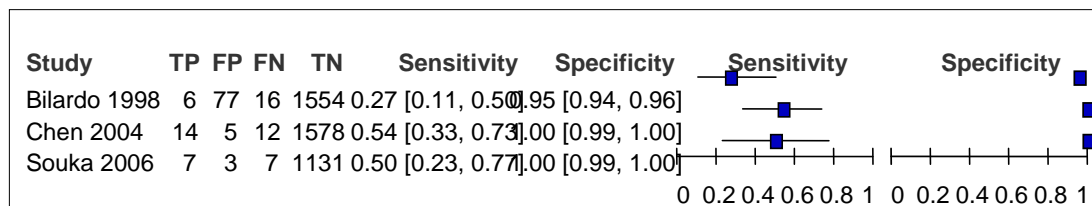
Kvalitetsvurdering av inkluderte studiene

Alle inkluderte studier med unntak av Saltvedt 2006 er vurdert med QUADAS-sjekklisten, vi har brukt betegnelsen høy, middels og lav kvalitet avhengig av skår. I kvalitetsvurderingen har vi vurdert studier fra oppdatert søk, og benyttet den vurderingen som er rapportert i IQWIG-rapporten. IQWIG har også klassifisert studiene i tre kategorier, ingen vesentlige mangler, enkelte mangler og store mangler i studie-kvalitet som er benyttet synonymt med vår tredeling. Resultatet av kvalitetsvurderingen for hver enkelt studie er vist i vedlegg 4.

Tidlig ultralyd for påvisning av strukturelle avvik

Vi inkluderte tre studier (Bilardo 1998, Chen 2004 og Souka 2006) som rapporterte resultater fra tidlig ultralyd med måling av nakkeoppklaring. Figur 7 viser resultatet fra disse studiene.

Figur 7 Tidlig ultralyd med måling av nakkeoppklaring for påvisning av strukturelle avvik



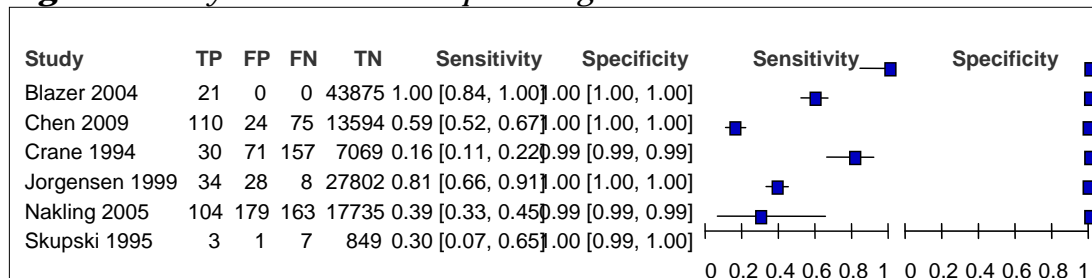
Sensitiviteten for påvisning av strukturelle avvik i første trimester lå på mellom 27 % [95 % KI 11 % - 50 %] og 54 % [95 % KI 33 % - 73 %]. Spesifisiteten ble rapportert å ligge på mellom 95 % og 100 %. Studiene har angitt terskelverdier for nakkeoppklaring.

Resultatet betyr at testen i studiene oppdaget mellom 27 % og 54 % av fostre med alvorlige strukturelle avvik. Falsk positivitetsrate (1-spesifistet) var mellom 0 % og 5 %, det vil si at mellom ingen og 5 % gravide fikk påvist et mulig avvik som ble avkrefet.

Rutinemessig ultralyd i andre trimester

Vi inkluderte seks studier (Blazer 2004, Chen 2009, Crane 1999, Jørgensen 1999, Nakling 2005 og Skupski 1996) som rapporterte resultater fra andre trimester. Figur 8 viser resultatet fra disse studiene.

Figur 8 Ultralyd i 2 trimester for påvisning av strukturelle avvik



Studiene rapporterte sensitivitet for påvisning av strukturelle avvik i andre trimester på mellom 16 % [95 % KI 7 % - 65 %] og 100 % [95 % KI 84 % - 100 %]. Spesifisitet ble rapportert å ligge på tilnærmet 100 % [95 % KI 99 % - 100 %].

Resultatet betyr at testen i studiene oppdaget mellom 16 % og 100 % av fostre med alvorlige strukturelle avvik. Falsk positivitetsrate (1-spesifistet) var tilnærmet lik 0, det vil si at ingen gravide fikk påvist et mulig avvik som ble avkrefet.

Studier som har sammenlignet første og andre trimester

I den svenske NUPP-studien til Saltvedt og medarbeidere fra 2006 (Saltvedt 2006) ble deteksjonsrater for ultralydundersøkelsen i både første og andre trimester rapportert. Antall studiedeltagere som fikk undersøkelsen, var henholdsvis 181217 og 18023. I kapitlet om effekt har vi gjengitt resultater for hvor mange tilfeller av alvorlige strukturelle avvik som ble oppdaget prenatalt (før svangerskapsuke 22) ved hver strategi. Alle inkluderte i tiltaksgruppen fikk også tilbud om ultralyd i andre trimester, og flere i kontrollgruppen hadde fått en undersøkelse i tillegg til den tidlige undersøkelsen. I disse tallene kan flere undersøkelser inngå. Siden ikke alle deltagere er fulgt opp med referansetest, var det ikke grunnlag for å beregne sensitivitet og spesifisitet. Imidlertid rapporterte studien deteksjonsraten for hver undersøkelse, siden dette er tilnærmet lik sensitiviteten har vi gjengitt disse verdiene. Studien rapporterte ikke antall falske positive. Deteksjonsrate for dødelige eller alvorlige avvik ved ultralydundersøkelsen i svangerskapsuke 12 - 14 var 19 % [95 % KI 14-26]. Totalt ble 34 av 176 avvik oppdaget ved denne undersøkelsen. Deteksjonsraten for dødelige eller alvorlige avvik påvist ved undersøkelsen svangerskapsuke 15 - 22 var på 39 % [95 % KI 32-48]. Totalt ble 60 av 152 avvik oppdaget ved denne undersøkelsen.

Resultatet viste en signifikant høyere deteksjonsrate ved ultralydundersøkelser i andre trimseter sammenlignet med første trimester.

Metodologiske utfordringer og innspill til modell

Studier av diagnostisk nøyaktighet sier noe om hvor treffsikker en undersøkelse er relativt til en referanse. Det vil si om den kan påvise det den er tenkt å påvise. I tillegg gir studiene en indikasjon på hvor mange som potensielt vil kunne få et gitt diagnostisk utfall. Denne typen studier gir den best mulige informasjonen for å utarbeide modeller for effekt av en undersøkelse når resultater fra sammenlignende studier mangler. Utfallsmål for diagnostisk nøyaktighet er sensitivitet og spesifisitet (se vedlegg 1). En utdyping av forskjell mellom diagnostisk nøyaktighet og deteksjonsrater og falske positive er gitt under metodologiske utfordringer i kapitlet om trisomi.

Åtte av ni inkluderte studier var fra IQWIG-rapporten fra 2008. Disse har vi ikke hentet inn i fulltekst. Vi er usikre på om disse virkelig har hatt som formål å se etter strukturelle avvik som helhet. Bare tre av studiene så på tidlig ultralyd, mens fem så på ultralyd i andre trimester. Verken IQWIG eller vi har inkludert studier av tidlig ultralyd som bare oppgir deteksjonsrater. Vi gjennomgikk flere slike studier og oversikter om slike studier i fulltekst (blant annet Syngelaki 2011, Romosan 2009, Grande 2011). Den ene av disse er både en studie og en oversikt (Syngelaki 2011). Oversiktene var ikke basert på systematiske søk, og ble derfor ikke inkludert. Forfatterne konkluderte med at det er vanskelig å sammenligne resultater på tvers av studier, men at noen avvik tilnærmet alltid vil oppdages, mens andre avvik nesten aldri oppdages ved tidlig ultralyd. Spørsmål om diagnostisk nøyaktighet for strukturelle avvik er et spørsmål som er vanskelig å besvare, da det i stor grad vil avhenge av definisjon av avvik, og hvordan undersøkelse for disse avvikene gjøres. Dersom formålet for

eksempel er å oppdage hjertefeil, bør det klart beskrives hvilke markører som har inngått i undersøkelsen. Vi konkluderer på bakgrunn av dette med at det er behov for studier av diagnostisk nøyaktighet for alvorlige avvik med bruk av en standardisert protokoll og referanse. Det er ikke sannsynlig at ytterligere systematisk oppsummering av forskning vil avklare spørsmål relatert til alvorlige strukturelle avvik som helhet.

Kunnskapscenterets notat fra 2011 (Norderhaug 2011) ga en oppsummering av diagnostisk nøyaktighet for medfødte hjertefeil ved undersøkelser der nakkeoppklaring er brukt som markør. I disse studiene var undersøkelsen gjort i en ikke-selektert gruppe av gravide. Konklusjonen var at tidlig ultralyd i første trimester med måling av nakkeoppklaring i en ikke-selektert gruppe av gravide skiller dårligere mellom friske fostre og fostre med hjertefeil enn en ultralydundersøkelse senere i svangerskapet. Vi har ikke vurdert diagnostisk nøyaktighet av ultralydundersøkelser i oppfølging av gravide med kjent risiko for strukturelle avvik, men kan på generelt grunnlag anta at den er høyere enn ved rutinetesting for et bredt antall avvik. Resultatene fra de inkluderte studiene kan derfor ikke tas som inntekt for diagnostisk nøyaktighet i settinger der man ser etter særskilte avvik som oppdages med særskilte markører. Resultatet fra den svenske NUPP-studien (Saltvet 2006), som også er omtalt under kapitlet om effekt og sikkerhet, viste at svært få strukturelle avvik ble oppdaget ved en rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse versus en rutinemessig ultralydundersøkelse i andre trimester. Vi har ikke oppsummert hvilke feil som ble oppdaget når, men forfatterne opplyser at resultatene kan tyde på at det ikke nødvendigvis er de samme feilene som finnes ved en tidlig ultralydundersøkelse og ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19.

Fagpanelets innspill til modell, basert på studiene og egen erfaring, var at tidlig ultralyd kan oppdage anslagsvis 30 % av alvorlige strukturelle avvik med en falsk positiv rate på anslagsvis 1 %, mens ultralyd i svangerskapsuke 17-19 kan oppdage anslagsvis 50 % av alvorlige strukturelle avvik med en falsk positiv rate på anslagsvis 0,5 %.

Konklusjon strukturelle avvik

Sensitiviteten for påvisning av strukturelle avvik ved en tidlig ultralydundersøkelse er svært usikker, og vil muligens være et sted mellom 19 % og 54 %. Antall oppdagede strukturelle avvik vil muligens være noe høyere i andre trimester enn i første trimester. Antall falske positive ved ultralydundersøkelser for alvorlige strukturelle avvik i svangerskapet er muligens svært lav, det vil si færre enn 1 %. Diagnostisk nøyaktighet av ultralyd for strukturelle avvik vil avhenge av hvilke markører det undersøkes. Resultatene må tolkes med stor varsomhet siden det ikke ble brukt standardiserte definisjoner, og det er heller ikke angitt om det er brukt sammenlignbare sjekklister.

Diagnostisering av trisomier

Bakgrunn

Det er flere mulige strategier for påvisning av trisomier med ultralyd, og ultralyd kombinert med blodprøver. Disse er mer utførlig beskrevet i kapitlet om alternative strategier for innføring av tidlige ultralydundersøkelser, med arbeidsgruppens vurdering.

Første trimester undersøkelser:

- Måling av nakkeoppklaring
- Måling av nakkeoppklaring kombinert med blodprøver (PAPP-A og fritt β hCG) (KUB)
- Blodprøver (PAPP-A og fritt β hCG) (denne strategien omfatter ikke ultralyd, og er derfor ikke vurdert i dette arbeidet)

Andre trimester undersøkelser:

- Ultralydundersøkelser
- Blodprøver: trippel eller kvadruplettest (alpha fetoprotein, total hCG, ikke-konjugert estriol og inhibin)

Første og andre trimester undersøkelser:

- Serumintegert test: Resultater fra blodprøver i første og andre trimester inngår i en samlet risikovurdering (denne strategien omfatter ikke ultralyd, og er derfor ikke vurdert i dette arbeidet)
- Integert eller sekvensiell test: KUB eller nakkeoppklaring i uke 11-13 kombinert med serumprøver i uke 15, eventuelt med ny ultralyd.

Av disse har arbeidsgruppen vurdert følgende strategier som relevante å utrede, samt kombinasjoner av disse:

- Nakkeoppklaring (NT)
- KUB
- Andre trimester ultralydundersøkelse

Metode

For å vurdere spørsmålet ” *Hva er diagnostisk nøyaktighet av rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse?*” definerte vi følgende problemstillinger:

Hva er diagnostisk nøyaktighet ved:

- rutinemessig ultralydundersøkelse med måling av nakkeoppklaring i svangerskapsuke 11 til 13 for påvisning av trisomi 21, 18 og 13?
- Rutinemessig ultralydundersøkelse med KUB i svangerskapsuke 11 til 13 for påvisning av trisomi 21, 18 og 13?
- rutinemessig ultralydundersøkelse med måling av nakkeoppklaring sammenlignet med KUB for påvisning av trisomi 21, 18 og 13 ?
- rutinemessig ultralydundersøkelse med måling av nakkeoppklaring i svangerskapsuke 11 til 13 sekvensielt etterfulgt av ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17-19 for påvisning av trisomi 21, 18 og 13?
- Rutinemessig ultralydundersøkelse med KUB i svangerskapsuke 11 til 13 sekvensielt etterfulgt av ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17-19 for påvisning av trisomi 21, 18 og 13?
- rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17 til 19 for påvisning av trisomi 21, 18 og 13?

Med dette utgangspunkt formulerte vi følgende kriterier for hvilke studier som anses som relevante for å kunne besvare problemstillingen. Kriteriene er strukturert etter PICO som er forkortelse for ”Population, Intervention, Comparison and Outcome” (tabell 20)

Tabell 20 PICO for diagnostisk nøyaktighet for trisomier

Populasjon	En medisinsk ikke-selektert populasjon gravide
Indekstest og kontrolltest	Tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11-13 med måling av nakkeoppklaring eller nakkeoppklaring kombinert med markører for kromosomavvik i blod (KUB) eller en kombinasjon av tidlig ultralyd og dagens tilbud. Oppgitt terskel ≥ 2.5 mm, ≥ 95 % persentilen eller \geq risiko på 1/300 Ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17-19
Referansetest:	Oppfølging med en eller flere undersøkelser som kan bekrefte eller avkreftede en diagnose eller tilstand av undersøkelsen.
Kontrollgruppe	Nakkeoppklaring versus KUB, Ultralyd i svangerskapsuke 17-19 alene eller ingen rutinemessig ultralydundersøkelse
Utfall	Diagnostisk nøyaktighet (sensitivitet, spesifisitet), deteksjonsrater og falske positive eller tall som gir grunnlag for å beregne dette.
Studiedesign	Systematiske oversikter, relevante sammenlignende studier og diagnostiske studier publisert i 2007 eller senere, eller ikke funnet i inkluderte systematiske oversikter. Minimum 100 deltagere i studier av diagnostiske utfall

Eksklusjonskriterier

Studier som bare har undersøkt en risikopopulasjon. Studier der det ikke fremgår når og hvordan ultralydundersøkelsen er gitt og formålet med undersøkelsen. Rene modelleringsstudier og økonomiske analyser som ikke var basert på et systematisk søk etter kunnskapsgrunnlag. Små pasientserier (< 100 pasienter) og studier uten referansetest. Med unntak av studier som sammenligner strategier: studier som ikke rapporterer både deteksjonsrater og falsk positiv rate relativt til en referansetest, eller har data som kan benyttes til å bergene dette.

Utdyping av inklusjonskriteriene

Referansetester og diagnostisk nøyaktighet:

For å undersøke diagnostisk nøyaktighet av en test eller undersøkelse, må testen sammenlignes med en gullstandard eller referansetest. Studiene i dette kapitlet har vurdert diagnostisk nøyaktighet for nakkeoppklaring eller KUB for trisomier. For denne diagnosen foreligger ingen enkelt gullstandard eller referansetest. Referansetest er i de fleste studier kromosomanalyser (basert på fostervannsprøve eller mor-kakeprøver som gir nær 100 % sikker diagnose), men kan også være vurdering av utseende (fenotypiske trekk) eller foreldres rapportering av diagnose.

For spørsmål om diagnostisk nøyaktighet har vi inkludert studier som enten oppga sensitivitet, deteksjonsrater, spesifisitet eller falske positive eller data for å kunne beregne dette basert på funn i studien. For spørsmål om nøyaktigheten av nakkeoppklaring sammenlignet med KUB valgte vi imidlertid også å inkludere større screeningsstudier som ga utfall for begge tester, men modellerte sammenligningen basert på en satt deteksjonsrate eller falsk positivitetsrate.

Systematiske søk

Søkene er de samme som beskrevet i kapitlet om helseeffekter, se også vedlegg 2.

Inklusjon av relevant litteratur

Minst to prosjektmedarbeidere gjennomgikk alle titler og sammendrag uavhengig av hverandre. Mulig relevante artikler ble vurdert i fulltekst. Minst to medarbeidere gikk igjennom alle fulltekstartiklene. Endelig inklusjon ble avgjort av VL og INN basert på konsensus.

Vurdering av kvalitet, sammenstilling av resultater og vurdering av tillit til utfallsmål

For vurdering av kvalitet av diagnostisk nøyaktighet brukte vi sjekklisten QUADAS (Westwood 2005). Resultatene fra studiene ble lagt inn i Review manager software av en person, og sjekket av en annen person. Sammenstilling av data er presentert narrativt, og studienes median verdier for deteksjonsrate og falsk positiv rate beregnet i Exel.

Resultater

De samme 118 studiene som ble gjennomgått for kliniske utfall, ble også gjennomgått for diagnostiske utfall. I tillegg ble enkeltstudier identifisert i SBU-rapporten og IQWIG-rapporten. Studier ble valgt ut fra kriterier som beskrevet under metoder.

Totalt inkluderte vi 52 enkeltstudier (se vedlegg 4 for oversikt over inkluderte studier) som alle hadde vurdert gravide uten på forhånd kjent risiko for avvik. Flere studier har overlappende datagrunnlag, og i den grad vi har identifisert overlapp, har vi benyttet det mest komplette og oppdaterte datagrunnlaget. Leung 2007 overlapper med Leung 2009, og vi benyttet data fra Leung 2009. For populasjonen i Hadlow 2005 er det nå publisert nyere analyser, og vi har derfor benyttet data fra Baret 2008. Det er publisert flere analyser basert på populasjonen i Nicolaides 2005. Vi har kun inkludert analyser og utfall som ikke overlapper .

20 av de inkluderte studiene oppgav at undersøkelsene fulgte FMF-standard, for de øvrige er det enten ikke oppgitt, eller var ikke beskrevet i IQWIG-rapporten. Andel undersøkelser med vellykket måling av nakkeoppklaring var rapportert i 25 studier, og varierte fra 73 % til 100 % (median 98,6 %).

Kvalitetsvurdering av inkluderte studiene

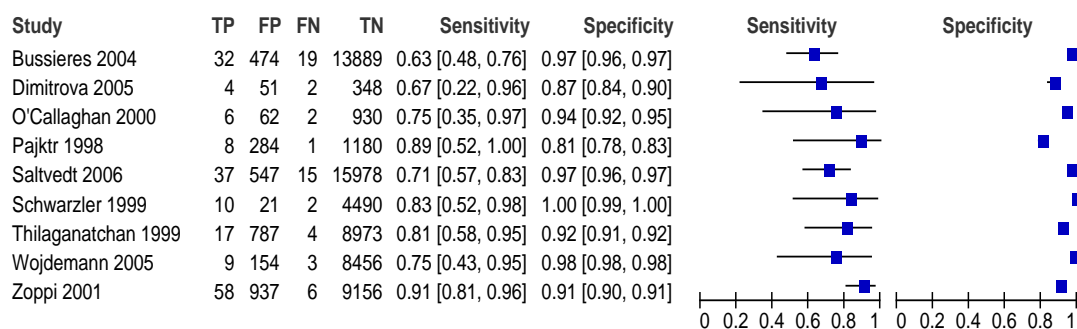
Alle inkluderte studier er vurdert med QUADAS-sjekklisen, som gir en vurdering av hvor godt studien er gjennomført. I kvalitetsvurderingen har vi vurdert studier fra oppdatert søk, og benyttet den vurderingen som er rapportert i SBU-rapporten og IQWIG-rapporten. SBU-rapporten har klassifisert studiene i tre kategorier, høy, middels og lav kvalitet. IQWIG har også klassifisert studiene i tre kategorier, ingen vesentlige mangler, enkelte mangler og store mangler i studiekvalitet. Fire av de inkluderte studiene hadde lav kvalitet, resten hadde middels eller høy kvalitet. Resultatet av kvalitetsvurderingen for hver enkelt studie er vist i vedlegg 4.

Ultralyd i uke 11-13 med måling av nakkeoppklaring

Vi inkluderte 39 studier som vurderte ultralyd med måling av nakkeoppklaring i første trimester for diagnostisering av trisomi. De inkluderte studiene har benyttet ulike terskler for positivt testresultat.

Ti studier vurderte nakkeoppklaring og mors alder for å beregne risiko for trisomi 21. Terskel for screen positiv i disse var enten større eller lik 1/250 (Bussieres 2004, Saltvedt 2006, Schwarzler 1999, Wøjdemann 2005), eller 1/300 (Dimitrova 2005, O`Callaghan 2002, Pajktr 1998, Tilaganathan 1999, Zoppi 2001). Studien ble vurdert til å ha høy eller middels høy kvalitet ved QUADAS-sjekklisen. Sensitivitet for å oppdage trisomi var fra 63 % til 91 % i disse studiene (median 75 %). Spesifisitet var rapportert fra 81 % til 100 % (median 95 %). Figur 9 viser resultater fra disse studiene.

Figur 9 Nakkeoppklaring og mors alder for diagnostisering av trisomi 21



Resultatet betyr at tidlig ultralyd med måling av nakkeoppklaring vil kunne oppdage rundt 75 % av fostre med trisomi, og at ca 5 % av undersøkelsene vil gi falske positive funn.

I ti studier var terskel for screen positiv på over 3,0 mm eller 95 % persentilen (se vedlegg 4 for hvilke studier dette gjelder). Resultatene i disse 10 studiene viste sensitivitet for fostre med trisomi 21 fra 10 - 100 % (median 66 %), sensitivitet fra 73-99 % (median 96 %). Variasjonen i disse studiene er svært stor.

Åtte studier benyttet terskel på over 2,5 mm for screen positiv (se vedlegg 4 for hvilke studier dette gjelder). Resultatene i disse studiene viste en sensitivitet for trisomi 21 fra 43 - 100 % (median 74 %), og spesifisitet fra 94- 99 % (median 96 %). Resultatet fra disse ti studiene er ikke vesentlig forskjellig fra studiene over.

En studie hadde analysert data gitt ulike terskelverdier (Kagan 2008 a og b), studien ga ikke grunnlag for å beregne spesifisitet, men ga grunnlag for å sammenligne nakkeoppklaring alene og KUB ved modellering. Et utvalg resultater fra denne studien er gitt lengre ned.

Ultralyd i uke 11-13 med måling av nakkeoppklaring kombinert med blodprøver (KUB)

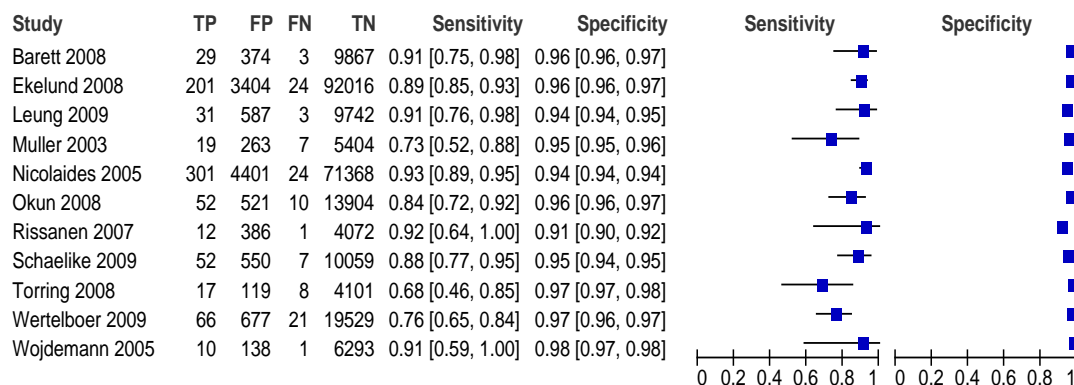
Vi inkluderte 20 studier som vurderte ultralyd med nakkeoppklaring kombinert med blodprøver i første trimester. Ut fra disse vurderingene samt mors alder ble det utarbeidet en risikoskår der risiko for trisomi 21 på mer enn 1/250 eller 1/300 ble vurdert som positive funn. En studie hadde terskel på 1/200 eller nakkeoppklaring \geq 3,5 mm (Okun 2008). Tre studier har analyserte deteksjonsrater og falske positive gitt ulike terskler for risiko (Kagan 2008a, Kagan 2008b, Nicolaidis 2005).

KUB for påvisning av trisomi 21

17 studier rapporterte data for diagnostisering av trisomi 21, og 12 av disse rapporterte data som ga grunnlag for å beregne sensitivitet og spesifisitet (figur 10).

Forekomsten (prevalensen) av trisomi varierte fra 1,5 til 5,5 (median 4,1) fostre med trisomi 21 per 1000 graviditeter. Sensitivitet for påvisning av trisomi 21 varierte fra 73 - 93 % (median 89 %), og spesifisitet 91-98 % (median 96 %).

Figur 10 KUB for diagnostisering av trisomi 21



Vi har gjort separate analyser for studier som har rapportert undersøkelse i tråd med FMF-standard versus de som ikke fulgte FMF-standard (se vedlegg 4 for hvilke studier dette gjelder). Resultatene er vist i tabell 21.

Tabell 21 Median sensitivitet og spesifisitet i forhold til standard for ultralydundersøkelsen

	Sensitivitet %	Spesifisitet %
KUB alle studier	89	96
KUB FMF-standard	90	96
KUB – ikke FMF-standard	84	95

Resultatet kan muligens tolkes dit hen at bruk av KUB med FMF standard gir høyere treffsikkerhet for påvisning av trisomi 21 enn bruk av KUB uten FMF standard, men siden konfidensintervallene er overlappende er det stor usikkerhet knyttet til en slik tolkning.

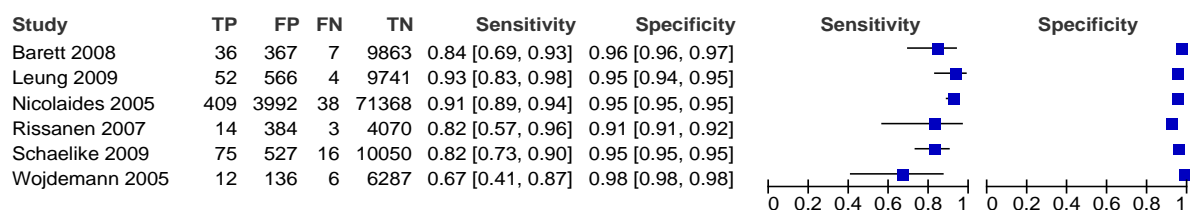
To store studier, SURUSS (Wald 2003) og FASTER (Malone 2005), har ikke data som gjør det mulig å regne spesifisitet, fordi de kun har oppfølging av et utvalg screen negative for å anslå falsk positiv rate. I en modell analyse av dataene var deteksjonsratene i SURUSS og FASTER studien var 86 % (Wald 2003) og 83 % (Malone 2005) ved en falsk positiv rate på 5 %.

KUB for påvisning av trisomi 13, 18 og 21

Syv studier rapporterte data for diagnostisering av trisomi 13, 18 og 21 (Barret 2008, Leung 2009, Nicolaides 2005, Rissanen 2007, Schaelike 2009, Von Kaisenberg

2002, Wojdemann 2005). Seks av studiene rapporterte data som ga grunnlag for å beregne sensitivitet og spesifisitet (figur 11). Samlet forekomsten (prevalensen) av trisomi 13, 18 og 21 varierte fra 3,5 til 8,5 (median 5,7) per 1000 graviditeter. Sensitivitet for å oppdage trisomi varierte fra 67 % til 93 % (median 84 %), og spesifisitet mellom 91 -98 % (median 95 %).

Figur 11 KUB for diagnostisering av trisomi 13, 18 og 21



Ultralyd med måling av nakkeoppklaring sammenlignet med KUB

Syv studier rapporterte data for påvisning av trisomi 21 for nakkeoppklaring alene og KUB i samme studie. Fire av disse studiene har komplette data for både deteksjonsrater og falske positive (Rissanen 2007, Schaelike 2009, Von Kaisenberg 2002, Wøjdemann 2005) (Tabell 22). Median deteksjonsrate for trisomi 21 ved måling av nakkeoppklaring alene var 72 % og falsk positiv rate 5 %. Median deteksjonsrate for trisomi 21 ved KUB var 90 % og falsk positiv rate 6 %.

Tabell 22 Deteksjonsrate for trisomi 21 ved NT og KUB

	NT		KUB	
	DR	FPR	DR	FPR
Rissanen 2007	70	5,1	92	9
Schaelike 2009	56	5,8	88	5,6
Von Kaisenberg 2002	74	4,8	84	6,6
Wøjdemann 2005	75	1,9	92	2
Median	72	5	90	6

DR: deteksjonsrate, FPR: falsk positiv rate

Tre studier hadde estimert deteksjonsrate i en modell der falsk positiv rate var satt til 5 % (Kagan 2008b, Malone 2005, Wald 2003) (tabell 23). Median deteksjonsrate for trisomi 21 ved måling av nakkeoppklaring var 68 % og for KUB 90 %.

Tabell 23 Deteksjonsrate for trisomi 21 ved NT og KUB ved falsk positiv rate 5 %

	NT FPR 5%	KUB FPR 5 %
Kagan 2008	80	91
Malone 2005	68	85
Wald 2003	60	83
Median	68	85

Resultatet av analysene betyr at man ved valg av terskelverdier som gir en falskpositiv rate på 5 % vil oppdage flere tilfeller av trisomi 21 ved bruk av KUB sammenlignet med nakkeoppklaring alene. Det er imidlertid stor usikkerhet forbundet med verdiene.

Ultralyd svangerskapsuke 17-19

Fire studier har relevante data for ultralyd i svangerskapsuke 17-19 for diagnostisering av trisomi 21 (Coco 2005, Lamot 2004, Schluter 2005, Saltvedt 2005). Markører i disse studiene er strukturelle vurderinger, ekogent hjertefokus, kort lårben, hyperekogen tarm, tykkelse av nakkeskinn (dette er en markør som er forskjellig fra nakkeoppklaring) og utvidet nyrebekken.

Den svenske NUPP-studien (Saltvdt 2005) oppga deteksjonsrate ved ultralyd i svangerskapsuke 12 på 76 % (42/55) mot 61 % (25/41) i svangerskapsuke 18 (Saltvedt 2005). De publiserte dataene fra studien gir ikke informasjon om hvor mange som fikk påvist økt risiko ved selve rutineundersøkelsen. Studien opplyser at dersom man trekker fra de som fikk diagnosen ved invasive prøver (direkte på grunn av risiko), var deteksjonsratene 71 % (39/55) i svangerskapsuke 12 og 51 % (21/41) i svangerskapsuke 18, heller ikke for dette tallet opplyser publikasjonen om de oppdagede ble funnet ved rutineundersøkelsen. Tallene gir derfor ikke informasjon om sensitivitet av en rutineundersøkelse.

En studie utført i Norge (Offerdal 2008), rapporterte deteksjonsrater men ikke antall falske positive. Studien er interessant, fordi den gir informasjon om rutinemessig screening av en norsk lavrisikopopulasjon. I denne studien ble 43 % av fostre med trisomi 21 diagnostisert før fødsel, som er noe lavere enn det den svenske NUPP-studien fant. Heller ikke denne studien gir sikker informasjon om sensitivitet ved en rutineundersøkelse i andre trimester.

Vi har ikke gode data på spesifisitet ved ultralydundersøkelse for trisomi i andre trimester. Studiene som inngikk i SBU-rapporten rapporterte at tykkelsen på nakkeskinn kombinert med andre markører ga en spesifisitet 90-99 %, ekogent hjertefokus 94-97 %, hyperekogen tarm 97-100 %, utvidet nyrebekken 98-99 %. Disse dataene omfatter også høyrisikopopulasjoner.

Ultralyd i svangerskapsuke 11-13 versus ultralyd i svangerskapsuke 17-19

Den inkludert svenske NUPP-studien ga ingen signifikante forskjeller i deteksjonsrater for trisomi 21 om ultralyd var utført i svangerskapsuke 12-14 eller 15-20. Studien ga ikke grunnlag for å beregne diagnostisk nøyaktighet.

Ultralyd i svangerskapsuke 11-13 og svangerskapsuke 17-19

Vi inkluderte en studie som har hadde analysert ultralyd kombinert med NT og blodprøver i første trimester supplert med ny ultralyd i andre trimester for diagnostisering av trisomi 21 (Rozenberg 2006). I denne studien var terskel for screen positiv 1/250. Resultater fra studien er vist i tabell 24.

Tabell 24 Ultralyd i svangerskapsuke 11-13 etterfulgt av ultralyd i svangerskapsuke 17-19 for diagnostisering av trisomi 21

	DR	FPR
Rozenberg 2006 KUB	80 %	3 %
Rozenberg 2006 KUB + UL uke 18	90 %	4 %

Metodologiske utfordringer og innspill til modell

Vi fant et betydelig antall studier som hadde sett på diagnostisk nøyaktighet for påvisning av trisomi ved tidlig ultralyd. I tillegg fant vi studier som rapporterte deteksjonsrater og/eller falske positive basert på modeller. Når det likevel er vanskelig å sammenligne resultater i meta-analyser på tvers av studier, skyldes det flere faktorer. De viktigste er at studiene benytter ulike terskelverdier, ulikt utstyr og personale med ulik kompetanse og ulike screeningsstrategier (med og uten blodprøver, ulike tidspunkter med mer), noe som også påpekes i IQWIG-rapporten. Vi har ikke gjennomført meta-analyser, eller analyser av heterogenitet. I slike analyser vil ulike faktorer og kilder til heterogenitet kunne vektlegges (inkludert studiestørrelse), men på grunn av det store antallet ulike faktorer som kan påvirke resultatet, er det usikkert om dette vil gi sikrere resultater for norske forhold.

Vi fant ingen studier som ga grunnlag til å konkludere med hensyn til diagnostisk nøyaktighet for trisomi i andre trimester.

Flere større screeningstudier er basert på modellering av deler av datagrunnlaget, og derfor ikke inkludert i IQWIG-rapporten fra 2008. Disse studiene har vært viktige for valg av screeningstrategi i for eksempel USA (FASTER studien, Malone 2005), England og Wales (SURUSS studien, Wald 2003). I disse studiene er utfall av ulike scenarior beregnet basert på enten faste deteksjonsrater eller rater av falske positive.

Vi har derfor valgt å inkludere og kort oppsummere slike studier dersom de omfatter relevante strategier for norske forhold, det vil si ultralyd med måling av nakkeoppklaring eller KUB.

Deteksjonsrate benyttes noen ganger synonymt med sensitivitet, mens andre benytter deteksjonsrate for å vise at analysen ikke omfatter alle data som er nødvendige for å beregne sensitivitet, for eksempel dersom test negative ikke ble fulgt opp. I presentasjon av resultatene har vi valgt å bruke begrepet sensitivitet dersom denne fremkommer relativt til en referansetest. Referansetesten i dette tilfellet var diagnostisk oppfølging av alle deltagere inkludert de som tester negativt. Vi har brukt deteksjonsrater dersom en referansetest ikke er brukt på alle deltagere, eller dersom dette er uklart. Spesifisitet er et uttrykk for sannsynlighet for at en person uten tilstanden det testes for har en negativ test. I studiene i dette kapitlet kan det for eksempel være sannsynligheten for at et foster uten trisomi faktisk tester negativt på KUB eller nakkeoppklaring. Ofte er begrepet falsk positiv rate brukt. Falsk positivitetsraten kan være lik $1 - \text{spesifisitet}$ ($1 - 0,90 = 0,10$ dvs. 10 % falsk positivitetsrate eller 90 % spesifisitet). Imidlertid er dette ikke alltid tilfelle. I de store screeningstudiene er ofte ikke alle negative fulgt opp, og andelen falske positive kan for eksempel være beregnet basert på stikkprøver. I presentasjonen av resultatene har vi valgt å gjengi resultatet som spesifisitet dersom denne fremkommer relativt til en referansetest. I andre tilfeller har vi angitt raten av falske positive.

Innspill til modellen

Fagpanelet vurderte at medianverdiene fra studiene som hadde vurdert diagnostisk nøyaktighet for nakkeoppklaring og KUB, var de beste anslagene på hva som vil være relevante verdier i Norge. Sensitivitet og spesifisitet er svært avhengige av terskelverdiene. I større modelleringsstudier gir KUB høyere spesifisitet sammenlignet med NT ved en satt sensitivitet på 85 % (ikke vist). Fagpanelets anslag var at man med tidlig ultralyd med måling av nakkeoppklaring kan oppdage anslagsvis 70 % av tilfellene med trisomi 21 med en falsk positiv rate på anslagsvis 5 %. Fagpanelets anslag for KUB var 90 % oppdagede tilfeller av trisomi 21 med en falsk positiv rate på anslagsvis 4 %.

Basert tall fra Medisinsk fødselsregister, studien til Offerdal og medarbeidere (Offerdal 2008) samt egen erfaring er fagpanelets anslag at ca 34 % av tilfellene kan oppdages med en undersøkelse slik den i dag utføres i Norge, og at anslagsvis 5 % vil være falske positive med behov for fosterdiagnostisk oppfølging.

Det er usikkerhet knyttet til anslagene. Resultatene må derfor tolkes med forsiktighet. Størst usikkerhet er knyttet til om KUB gir bedre spesifisitet sammenlignet med nakkeoppklaring alene.

Konklusjon trisomier

Ultralyd med måling av nakkeoppklaring kombinert med blodprøver (såkalt KUB) er den mest nøyaktige metoden for å påvise trisomi. Ved en undersøkelse basert på KUB vil ca 90 % av fostre med trisomi 21 kunne oppdages. Ved en slik undersøkelse vil ca 4 % være falske positive. Falske positive er når en gravid kvinne gjennom KUB får påvist en risiko på mer enn 1/300 for å bære et foster med trisomi 21, men der oppfølgende undersøkelser viser at fosteret ikke har denne tilstanden. Tidlig ultralyd med måling av nakkeoppklaring har lavere deteksjonsrater for trisomi 21 enn KUB. Ved en undersøkelse basert på nakkeoppklaring vil ca 70 % av fostre med trisomi 21 kunne oppdages, og ca 5 % vil være falske positive funn. Ultralyd i svangerskapsuke 17-19 har lavere deteksjonsrater for trisomi 21 enn ultralyd i svangerskapsuke 11-13.

Økonomisk vurdering

Generelt

En helseøkonomisk evaluering er en sammenlignende vurdering av en helseteknologi i form av dets kostnader og helsemessige konsekvenser. De helsemessige konsekvensene kan enten angis i "naturlige enheter" som antall kvalmeepisoder, benbrudd eller leveår eller som "kvalitetsjusterte leveår" (QALY). Dersom helsegevinsten oppgis i naturlige enheter, kalles analysen en kostnadseffektivitetsanalyse (CEA) og dersom helsegevinsten oppgis i QALYs, omtalen analysen ofte som en kostnad per QALY analyse (CUA).

Helsedirektoratets utkast til veileder for samfunnsøkonomiske analyser innen helsesektoren anbefaler at helseøkonomiske evalueringer utføres som en CUA og dermed bruker QALY som mål for helsegevinst (Helsedirektoratet 2011). En del av bakgrunnen for dette er at det ofte kan være vanskelig å vurdere om noe kan vurderes som kostnadseffektivt dersom helsegevinsten er oppgitt i naturlige enheter. Årsaken til dette er at man i en CEA eller CUA søker å svare på om helsegevinstene står i et "rimelig" forhold til kostnadene (jf. prioriteringsforskriften §2 og pasientrettighetsloven § 2-1), og for å kunne trekke slutninger om dette trenger man å ha en ide om hva samfunnet er villig til å betale for en enhet helsegevinst. Når det gjelder leveår eller QALY, antar man ofte en verdi på 500 000 kr per leveår eller QALY, ettersom det er dette Helsedirektoratet har angitt som et foreløpig beste estimat (Helsedirektoratet 2011). Når det gjelder alle tenkelige naturlige enheter, så finnes det ingen slik veiledning.

Begrunnelse for valg av utfallsmål i Kunnskapssenterets modell

Det finnes ingen veiledning med hensyn til hvordan man gjennomfører økonomiske evalueringer innen ultralydscreening, og ifølge Cairns og medarbeidere (Cairns 1992) ingen objektive utfallsmål med hensyn til screening i svangerskapet. Snarere er det spørsmålet som ligger til grunn for analysen som avgjør hvilket utfallsmål som er mest relevant (Donaldson 1994). I dette kapitlet vurderes de økonomiske konsekvensene av en utvidelse av det offentlige rutinetilbudet til å omfatte ulike alternativer for tidlig ultralyd i svangerskapsuke 11-13, særlig med hensyn til å diagnostisere avvik (trisomier og strukturelle avvik) og påvise tvillinger med felles morkake.

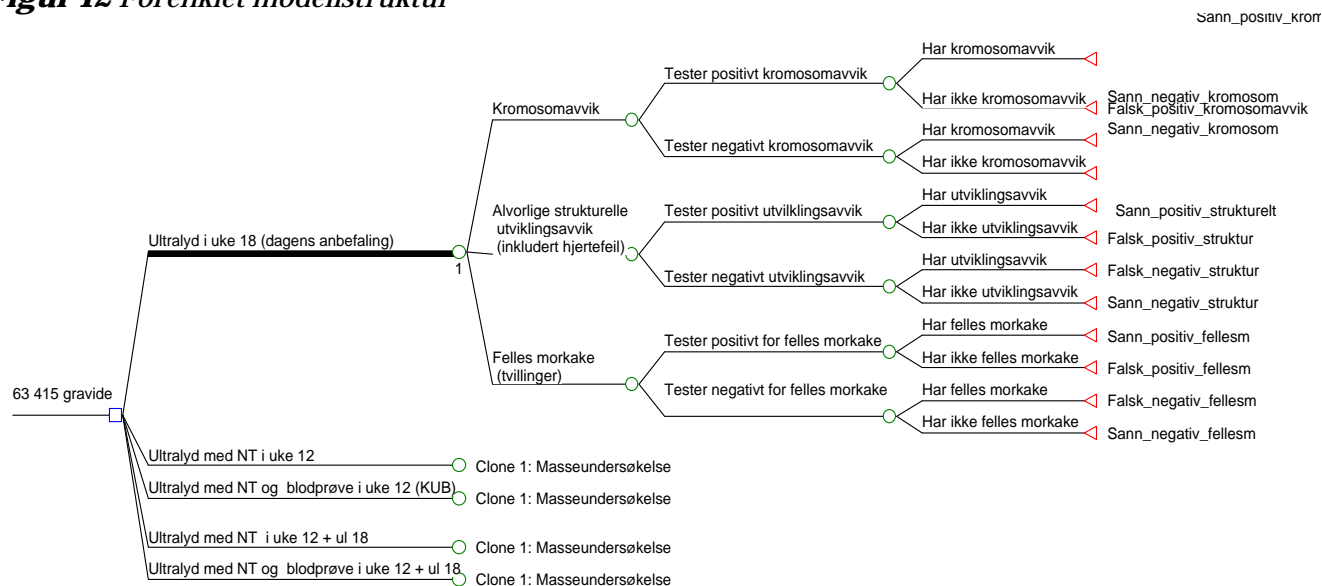
For at man skal kunne få et felles utfallsmål for å vurdere om en strategi er mer kostnadseffektiv enn en annen, kan helsegevinst i form av naturlige enheter uttrykkes som oppdagede tilfeller eller ”behandlede” tilfeller. Ved bruk av utfallsmålet oppdagede tilfeller blir det ikke tatt hensyn til konsekvensene av utfallet, men dette kan likevel ha en verdi ved at det representerer valgsituasjoner som den gravide vil stå overfor. Oppdagede tilfeller innenfor grupper av anomalier ble blant annet brukt som utfallsmål i en HTA (metodevurdering) utført av Bricker og kolleger i Storbritannia i 2000 (Bricker 2000) som begrunnet valget med at dette var den mest pragmatiske metoden. Vi har derfor i den økonomiske evalueringen valgt å følge fostrene fram til bekreftet diagnose, det vil si bruke antall oppdagede tilfeller og falske positive som følge av de ulike ultralyd strategiene. Dette vil nødvendigvis utgjøre en begrenset evaluering, men vil si noe om den kostnaden forbundet med den valgmuligheter et oppdaget tilfelle innebærer.

Modell struktur

På bakgrunn av diskusjonen over valgte vi å lage en svært enkel modell som tidsmessig går fram til hvert bekreftet tilfelle. Modellen er et beslutningstre og ble laget i programmet TreeAgePro 2009.

Figur 12 viser en forenklet versjon av den valgte strukturen og vedlegg 6 viser modellen i sin helhet.

Figur 12 Forenklet modellstruktur



I denne modellen sammenlignes fem ulike alternativer på bakgrunn av vurderingen gitt i kapitlet om alternativer for tidlig ultralyd:

Tilbud om ultralyd i svangerskapsuke 17-19 (dagens anbefaling)

Tilbud om ultralyd med NT i svangerskapsuke 11-13

Tilbud om ultralyd med KUB i svangerskapsuke 11-13

Tilbud om to ultralydundersøkelser, en med NT i svangerskapsuke 11-13 og en i svangerskapsuke 17-19

Tilbud om to ultralydundersøkelser, en med KUB i svangerskapsuke 11-13 og en i svangerskapsuke 17-19

Utfallene det testes for i modellen er trisomi 21 (Downs syndrom), alvorlige strukturelle avvik og tvillinger med felles morkake. I felleskategorien "alvorlige strukturelle avvik" inngår hjertefeil. Modellen følger graviditetene til testresultatet er bekreftet av en eller flere oppfølgingsundersøkelser. I praksis vil det si at vi ikke følger alle graviditetene like lenge ettersom ulike diagnoser regnes som bekreftet på ulike tidspunkter.

Modellen teller så antall sanne og falske positive for de ulike utfallsmålene og kostnader som påløper for å komme fram til disse.

Modell parametre

Diagnostisk nøyaktighet

For en enkelt undersøkelse er sensitivitet og spesifisitet for de ulike utfallene basert på effektoppsummeringen som beskrevet i tabell 24 del 2. For strategi 4 og 5 som omfatter tilbud om to ultralydundersøkelser, har vi beregnet sensitivitet og spesifisitet ved hjelp av estimatene for enkeltstrategiene og fulgt fremgangsmåten brukt i Bricker et al 2000 (Bricker 2000). Alle effekttestimatene er usikre.

Samlet sensitivitet og spesifisitet beregnes som følger:

Sens = sensitivitet

Spec = spesifisitet

FPR = falsk positiv rate (1-spesifisitet)

T1=første trimester (svangerskapsuke 12)

T2=andre trimester (svangerskapsuke 18)

Samlet sens = sens T1+(1- sens T1)*sens T2

Samlet spesifisitet = (1-samlet FPR)

Samlet FPR=FPR T1 + FPR T2

Epidemiologi

Anslag på forekomst av de ulike tilstandene er basert på tall fra Medisinsk fødselsregister (MFR) fra år 2009 oversendt av Kari Klungsøyr. Vi har ikke vært i stand til å

ta hensyn til en eventuell ulik forekomst av de enkelte tilstandene i løpet av svangerskapet grunnet spontanaborter.

Antallet kvinner som tar i mot tilbudet om en rutineundersøkelse i svangerskapsuke 17 - 19 er høyt (97 %). Hvor mange som nå blir undersøkt i svangerskapsuke 11 - 13 er usikkert, det er også usikkert hvor mange som vil ta imot et tilbud ved en eventuell innføring av tidlig ultralyd. Usikkerheten kommer delvis fra at man ikke er sikker på hva oppslutningen rundt rutineundersøkelsen vil være for de ulike strategiene. Usikkerhet kommer også fra at vi ikke vet hvordan risikopopulasjonen og gravide med en annen medisinsk indikasjon vil behandles i de ulike strategiene. Det vil si, vi vet ikke om deres tilbud vil endres eller opprettholdes. Vi har heller ikke sikre tall på hvor stor denne risikopopulasjonen er i dag, det vil si hvor mange som får tidlig ultralyd pga alder over 38 år eller andre indikasjoner som beskrevet i kapitlet om dagens tilbud. Vi har også i modellen valgt å se bort fra undersøkelser som i dag gjøres utenfor rutinetilbudet. Vi har lagt til grunn antall registrerte graviditeter i Medisinsk fødselsregister fra 2009, 62 289 og 100 % oppslutning ved tilbudet i svangerskapsuke 17 - 19, mens 80 % oppslutning er lagt til grunn ved tidlig ultralyd.

Kostnader

Siden analysen kun går fram til oppdaget tilfelle, påløper i denne modellen kostnader ved "screeningstesten" og også kostnader forbundet med undersøkelser som skal til for å bekrefte et mistenkt tilfelle. Basert på samtaler med ekspertene har vi valgt å koste "screeningstesten" ved hjelp av DRG 914P, hvilket tilsvarer ca kr 550 (tabell 24 del 1). Dette er kostnaden for en enkel ultralydundersøkelse. Ved de enkle strategiene, dvs tidlig og sen ultralyd utløses denne kostnaden en gang. Ved de kombinerte strategiene utløses denne to ganger (to besøk). For de strategiene som inneholder en blodprøve, har vi kostet en innsending av prøver til laboratorium med 290 kroner basert på innspill fra faggruppen (tabell 25 del 1).

Gravide som tester positivt på "screeningstesten" antar vi blir sendt til et fostermedisinsk senter for videre oppfølging. Kostnaden ved et besøk hos et fostermedisinsk senter (uavhengig av hvilke undersøkelser som foretas ved besøket) er kostet ved hjelp av DRG 914Q, hvilket tilsvarer ca kr 1200 (tabell 25 del 1). Vi antar at det ved positiv test for kromosomavvik og felles morkake blir avklart ved første besøk hos et fostermedisinsk senter om "screeningstesten" var sann eller falsk positiv. Ved mistanke om alvorlige strukturelle avvik har vi antatt i gjennomsnitt to ekstra besøk hos fostermedisinsk senter frem til bekreftet diagnose. Dette tallet kan i følge faggruppen variere mye (1 til 10 besøk) og er avhengig av hvilke avvik man mistenker.

Tallene som er satt inn i modellen er vist i tabell 25.

Tabell 25 Del 1 Oversikt over data brukt i modellen

Parameter	Verdi	Usikkerhet	Kilde og eventuelle antagelser
Antall gravide	62 289 ²	Antar 100 % oppslutning om ultralyd i uke 18, og 80 % oppslutning i uke 12.	MFR og faggruppen
Prevalens ³ trisomi 21	124/63 415 ⁴	124 med trisomi 21	MFR og faggruppen
Prevalens ² alvorlige strukturelle avvik (inkludert hjertefeil)	1507 ⁵ /63 415		MFR og faggruppen
Prevalens ² tvillingsvangerskap	1 089/62 289	Antall fler- lingsvangerskap	MFR og faggruppen
Andel tvillingsvangerskap med felles morkake	22,5 %	Kan ligge mellom 15 % og 30 %	Faggruppen
Kostnad enkel ultralyd	554,52		Hdir, ISF; DRG 914P= 0,015 x 36 968 ⁶
Kostnad fostermedisinsk undersøkelse	1 182,98		Hdir, ISF; DRG 914Q=0,032 x 36 968
Kostnad per innsending av blodprøve	290		Anne Kaasen
Antall ekstra fostermedisinske undersøkelser ved strukturelle avvik	2,5	Varies mellom 1 og 10	Faggruppen

² 62 289 svangerskap i Medisinsk fødselsregister for 2009 .

³ Prevalens er basert på tall fra 2009. Prevalens av avvik er oppgitt per fødte, forekomst av tvillinger er oppgitt per svangerskap.

⁴ 63 415 fødte i Medisinsk fødselsregister i 2009.

⁵ Antall alvorlige avvik totalt i Medisinsk fødselsregister 2009 minus 159 tilfeller av trisomi 21, 18 og 13.

⁶ DRG enhetspris

Tabell 25 Del 2 Oversikt over effektestimater brukt i modellen

Sensitivitet og spesifisitet til modellberegninger			Kilde
Ultralyd i svangerskapsuke 18* Oppslutning: 100 %			
Trisomi 21:	Strukturelle avvik:	Felles morkake:	Sensitivitet trisomi 21 basert på oppdagede tilfeller i svangerskapet i 2009 (42/124) fra MFR. Øvrige verdier oppsummert forskning og faggruppens vurdering
Sensitivitet: 34 %	50 %	67 %	
Spesifisitet: 95%	99,5 %	90 %	
NT Ultralyd i svangerskapsuke 12 Oppslutning: 80 %			
Trisomi 21:	Strukturelle avvik:	Felles morkake:	Oppsummert forskning og faggruppens vurdering
Sensitivitet: 70 %	30 %	99,5 %	
Spesifisitet: 95 %	99 %	99 %	
KUB Ultralyd i svangerskapsuke 12 Oppslutning 80 %			
Trisomi 21:	Strukturelle avvik:	Felles morkake:	Oppsummert forskning og faggruppens vurdering
Sensitivitet: 90 %	30 %	99,5 %	
Spesifisitet: 96 %	99,5 %	99 %	
NT Ultralyd i svangerskapsuke 12 i kombinasjon med ultralyd i svangerskapsuke 18 Oppslutning: hhv. 80 % og 100%			
Trisomi 21:	Strukturelle avvik:	Felles morkake:	Oppsummert forskning og faggruppens vurdering. For strukturelle avvik er kombinerte estimater for sensitivitet og spesifisitet beregnet etter fremgangsmåten vist i Bricker et al. 2000
Sensitivitet: 70 %	52 %	99,5 %	
Spesifisitet: 95 %	98,7 %	99 %	
KUB Ultralyd i svangerskapsuke 12 i kombinasjon med ultralyd i svangerskapsuke 18 Oppslutning: hhv. 80 % og 100%			
Trisomi 21:	Strukturelle avvik:	Felles morkake:	Oppsummert forskning og faggruppens vurdering. For strukturelle avvik er kombinerte estimater for sensitivitet og spesifisitet beregnet etter fremgangsmåten vist i Bricker et al. 2000
Sensitivitet: 90 %	52%	99,5 %	
Spesifisitet: 96 %	99,1 %	99 %	

Resultater

Resultater i form av effekt av ulike strategier

Tabell 26 gir en oversikt over antallet sanne og falske positive og også antall som totalt påvises i undersøkelsen, det vil si totalt antall testpositive for de ulike utfallene som predikeres for hver av de fem mulige strategiene.

Tabell 26 Effekt av de ulike strategier

Antatt 63 415 graviditeter. 100 % oppslutning om uke 18, 80 % oppslutning om uke 12.	UL i uke 18 (dagens anbefaling)	UL med NT i uke 12	KUB i uke 12	UL med NT i uke 12 + UL i uke 18	KUB i uke 12 + UL i uke 18
Sanne positive kromosomavvik (N)	42	69	89	69	89
Sanne positive strukturelle avvik (N)	754	362	362	784	784
Sanne positive felles morkake (N)	164	195	195	195	195
Totalt antall sanne positive	960	626	646	1 048	1 068
Inkrementell effekt i antall sanne positive i forhold til dagens anbefaling		-334	-314	88	108
Falske positive kromosomavvik (N)	3 165	2 532	2 025	2 532	2 025
Falske positive strukturelle avvik (N)	310	495	248	801	553
Falske positive felles morkake (N)	84	7	7	7	7
Totalt antall falske positive	3 558	3 034	2 280	3340	2585
Forventet antall test positive kromosomavvik	3 207	2 601	2 115	2 601	2 115
Forventet antall test positive alvorlige strukturelle avvik	1 063	857	609	1 584	1 337
Forventet antall test positive felles morkake	249	202	202	202	202
Totalt antall forventet test positive	4 518	3 660	2 926	4 387	3 653
Inkrementell økning i test positive (med behov for oppfølging) i forhold til dagens anbefaling		-858	-1-593	-131	-865

Resultater i form av totale kostnader

Tabell 27 viser de totale kostnadene ved de ulike strategiene forutsatt 80 % oppslutning i svangerskapsuke 11 - 13 og 100 % oppslutning i svangerskapsuke 17 - 19.

Tabell 27 Totale kostnader av strategiene i millioner kroner

	UL uke 18 (dagens anbefaling)	UL med NT uke 12	KUB uke 12	UL med NT uke 12 + UL uke 18	KUB uke 12 + UL 18
Kostnader ultralyd	35	28	42	63	77
Kostnader foster- diagnostikk	8,5	6,9	3,2	9,9	8,3
Totale kostnader	43	35	45	72	86
<i>Inkrementelle kostnader i for- hold til dagens anbefaling (en UL i uke 18)</i>		-8,5	2,2	29	43

Som vist i tabellen over, varierer totale kostnader fra ca. 35 millioner kroner (Ultralyd med måling av nakkeoppklaring (NT) i svangerskapsuke 11 - 13) til ca. 85 millioner (to tilbud om ultralyd, ett med KUB i svangerskapsuke 11 - 13 og ett med ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19). Kostnadene ved dagens anbefalte ultralydtilbud er ca 43 millioner. Merkostnadene i forhold til ultralyd kun i svangerskapsuke 17 - 19 (dagens anbefaling) vil dermed variere fra ca. minus 8 til pluss ca.43 millioner kroner gitt de utfallene vi har studert. Vi understreker at disse kostnadene er beregnet ut fra at praksis følges slik de er beskrevet i strategiene i modellen, og kostnader for oppfølging av fostre etter ultralydundersøkelsene gjelder kun de tre kategoriene som er vurdert her (trisomi 21, strukturelle avvik og felles morkake). Tallene tar ikke hensyn til at en del av risikopopulasjonen av blant annet kvinner over 38 år kan ha et rutinetilbudet om ultralyd, og at deler av populasjonen får tilbud om ultralyd på medisinsk indikasjon.

Resultater i form av kostnadseffekt

Trisomi 21

Tallene presentert i tabell 28 er kostnader per sann positiv oppdaget tilfelle av trisomi 21 (Downs syndrom). Tallene er beheftet med usikkerhet.

Hvis formålet med ultralydundersøkelsen er å oppdage flest mulig sanne positive med trisomi 21, så er dagens anbefaling kostnadseffektivt hvis man er villig til å betale mer enn ca. kr 1200 per sant oppdaget tilfelle. Tidlig ultralyd vil gi flere sanne positive, men også være dyrere enn dagens anbefaling. Dersom man er villig til å be-

tale mer enn om lag kr 1200 per sant positivt oppdaget tilfelle, så vil tidlig ultralyd være en kostnadseffektiv strategi. KUB vil gi noe flere sanne positive enn tidlig ultralyd alene, men vil også være dyrere. Dersom man er villig til å betale mer enn om lag kr 260000 per sann positiv, så kan denne strategien være kostnadseffektiv.

Tabell 28 Kostnadseffektivitet med hensyn på sann positiv trisomi 21

Alle sammenlignet med dagens anbefaling	Cost	Incr Cost	Eff	Incr Eff	ICER*	Tolkning**
Ultralyd i uke 18 (dagens anbefaling)	614,34		0,00066			
Ultralyd med NT i uke 12	615,17	0,83	0,001369	0,00071	1 179	1 179
Ultralyd med NT og blodprøve i uke 12 (KUB)	893,83	279,49	0,00176	0,0011	255 240	255 240
Ultralyd med NT i uke 12 + ul 18	1169,69	555,35	0,00137	0,00071	788 923	dyrere og ikke mer effektiv
Ultralyd med NT og blodprøve i uke 12 + ul 18	1448,35	834,01	0,00176	0,0011	761 647	dyrere og ikke mer effektiv

* I denne kolonnen blir alle sammenlignet med dagens anbefaling, ** I denne kolonnen blir alle sammenlignet med den nest mest effektive strategien

Alvorlige strukturelle utviklingsavvik (inkludert hjertefeil)

Tallene presentert i tabell 29 er kostnader per sann positiv oppdaget tilfelle av alvorlige strukturelle utviklingsavvik (inkludert hjertefeil). Tallene er beheftet med usikkerhet. En kostnadseffektivitet (ICER) på om lag kr 170 000 per sann positiv betyr at hvis man er villig til å betale mindre enn dette, så er dagens anbefaling med ultralyd i svangerskapsuke 18 den mest kostnadseffektive. Dersom man er villig til å betale mer enn dette, er kombinasjonsstrategien tidlig ultralyd med nakkeoppklaring og ultralyd i svangerskapsuke 18 den mest kostnadseffektive.

Tabell 29 Kostnadseffektivitet strukturelle avvik

Alle sammenlignet med dagens anbefaling	Cost	Incr Cost	Eff	Incr Eff	ICER*	Tolkning**
Ultralyd i uke 18 (dagens anbefaling)	623,93		0,01188			
Ultralyd med NT i uke 12	624,5	0,53	0,00713	-0,00475	-112	Mindre effektiv og dyrere
Ultralyd med NT og blodprøve i uke 12 (KUB)	894,3	270,32	0,0071	-0,0048	-56 876	Mindre effektiv og dyrere
Ultralyd med NT i uke 12 + ul 18	1213,4	589,49	0,015	0,00351	165 373	165 373
Ultralyd med NT og blodprøve i uke 12 + ul 18	1503,4	879,49	0,015	0,0036	246 728	Dyrere og ikke bedre

* I denne kolonnen blir alle sammenlignet med dagens anbefaling, ** I denne kolonnen blir alle sammenlignet med den nest mest effektive strategien

Tvillinger med felles morkake

Tallene vist i tabell 30 er kostnader per sann positivt oppdaget tilfelle av tvillinger med felles morkake. Tallene er beheftet med usikkerhet.

Med hensyn til kostnadseffektivitet er den enkle strategien tidlig ultralyd i svangerskapsuke 11-13 både billigere og bedre til dette formålet.

Tabell 30 Kostnadseffektivitet med hensyn på tvillinger med felles morkake

Alle sammenlignet med dagens anbefaling	Cost	Incr Cost	Eff	Incr Eff	ICER*	Tolkning**
Ultralyd i uke 18 (dagens anbefaling)	675,4		0,0026 4			
Ultralyd med NT i uke 12	570,9	-104,54	0,0039 1	0,001278 5	-81 771	Billigere og bedre
Ultralyd med NT og blodprøve i uke 12 (KUB)	860,9	185,46	0,0039 1	0,001278 5	145 067	dyrere og ikke bedre
Ultralyd med NT i uke 12 + ul 18	1125,5	449,98	0,0039 1	0,00128	351 974	Dyrere og ikke bedre
Ultralyd med NT og blodprøve i uke 12 + ul 18	1415,5	739,98	0,0039 1	0,00128	578 812	Dyrere og ikke bedre

* I denne kolonnen blir alle sammenlignet med dagens anbefaling, ** I denne kolonnen blir alle sammenlignet med den nest mest effektive strategien

Kostnadseffektivitet av utfallene sett under ett

Dersom målet er å oppdage flest tilfeller totalt sett av de tilstander som er nevnt ovenfor, er KUB i svangerskapsuke 11 - 13 pluss ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19 den mest effektive strategien. For at man skal kunne anse denne strategien som kostnadseffektiv må man være villig til å betale en kostnad per ekstra oppdaget tilfelle i forhold til dagens anbefaling (ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19) på 393 000 kroner. Dersom man ikke inkluderer blodprøven oppdager man 20 færre tilfeller, men kostnadene per ekstra oppdaget tilfelle blir redusert til 333 000 kroner. Dersom man skulle velge å erstatte dagens anbefaling med en strategi med tidlig ultralyd alene (altså uten ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19) ville man spare penger eller kun øke utgiftene marginalt, men også totalt sett oppdage vesentlig færre tilfeller enn det man gjør i dag.

Kostnader av en eventuell innføring av tidlig ultralyd

Vi har ikke vært i stand til å estimere budsjettvirkningen av en eventuell innføring av tidlig ultralyd i Norge. Bakgrunnen for dette er at det på det nåværende tidspunkt er uklart hva et slikt tilbud eventuelt vil innebære, hva som vil bli eventuelle krav til utstyr, hva som vil bli eventuelle krav til opplæring og hvordan den generelle organiseringen er tenkt. Vi er ikke informert om hvorvidt en eventuell tidlig ultralyd vil innføres i tillegg eller i stedet for dagens ordning.

Som vist i tabell 27 blir det i modellen beregnet totale kostnader av tidlig ultralyd og oppfølgingsundersøkelser på mellom 43 og 86 millioner kroner avhengig av hvilken strategi som blir valgt. Den mest kostnadskrevenne strategien, KUB i svangerskapsuke 11 - 13 med en ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17 - 19, koster ca 85 millioner kroner og medfører en merkostnad på ca. 43 millioner kroner i forhold til dagens anbefaling. Imidlertid er sannsynligvis antall ultralydundersøkelser per kvinne i dag høyere enn 1, slik at kostnadene for dagens praksis sannsynligvis vil være høyere enn det som framgår av modellens strategi med kun en ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17 - 19. I følge Helsedirektoratet ble det i andre tertial i 2011 utført 14 775 fosterdiagnostiske undersøkelser (dette tallet omfatter alle undersøkelser med takst 914Q, ikke bare for de tilstandene som er med i vår modell). Dersom vi ganger dette tallet med 3 får vi et anslag for hele 2011 på 44 325, som multiplisert med en enhetspris på 1 183 kroner utgjør ca. 52 millioner kroner. Dersom vi så antar at antall ultralydundersøkelser per gravide kvinne betalt av det offentlige ligger på ca. 1,5,⁷ vil kostnadene for 62 289 kvinner utgjøre ytterligere 52 millioner kroner. Dette tilsier at den totale kostnaden for dagens praksis i virkeligheten ligger på rundt 104 millioner kroner.

Vi har fått klare signaler fra faggruppen om at den nåværende kapasiteten på fosterdiagnostiske sentre er full og at alle undersøkelser utover dagens nivå, samt ekstra fostermedisinsk oppfølging vil kreve omfattende investeringer først og fremst i form av økt behov for personell. Hvor store investeringer det er behov for avhenger av hvilken strategi som velges og hvordan innføringen vil påvirke dagens praksis.

Det synes også å være lokale variasjoner helseregionene i mellom med hensyn til dagens utnyttelse av ultralydtilbudet, og i antallet undersøkelser foretatt per kvinne. For en fullstendig oversikt over budsjettmessige konsekvenser kreves derfor en kartlegging av kapasitet i de enkelte helseforetakene, personell- og opplæringsbehov og hvilket krav som stilles til anskaffelse eller oppgradering av teknisk utstyr.

Resultater fra andre studier

Det finnes relativt få studier av typen cost-effectiveness innenfor området screening i svangerskapet som tar for seg en utvidelse av tilbudet om ultralyd i andre trimester til også å omfatte et tilbud i første trimester. Vi har ikke gjennomført noe systema-

⁷ Ifølge Helsedirektoratets rapport *Evaluering av bioteknologiloven* (2011, s. 22) har ca. 50% av gravide kvinner vært til ultralydundersøkelse før de møter opp til rutineundersøkelsen i uke 18. Andelen besøk hos private aktører er uklar, men vi har på baggrunn av erfaring fra Trondheim og Oslo grunn til å tro at den er lav

(<http://www.aftenposten.no/nyheter/iriks/article4039973.ece#xtor=RSS-3>)

tisk søk på feltet, men gjengir nedenfor resultatet fra to sammenlignbare studier fra Storbritannia:

Bricker og medarbeidere (Bricker 2000) beregnet kostnad per oppdaget tilfelle av kromosomavvik (bl.a. Downs syndrom i England og Wales i 2000,) samt grupper av alvorlige avvik. Strategier med ultralydundersøkelse i alle tre trimestre ble sammenlignet og modellert i to scenarioer ("best case" og "worst case" knyttet til forutsetninger om sensitivitet og spesifisitet). En strategi med ultralyd i andre trimester ble ansett som den mest kostnadseffektive, siden den oppdaget relativt mange anomalier samtidig som den var billig. Den høyeste gjennomsnittskostnaden per oppdaget tilfelle var knyttet til en strategi med en ultralydundersøkelse i førstetrimester alene. En strategi med undersøkelser i begge trimestre som innebar kostnader per oppdaget tilfelle på mellom 10 000 (best case) og 44 000 pund ble likevel anbefalt av Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Kostnaden per oppdaget tilfelle var ca. dobbelt så stor som tilsvarende kostnad i en strategi med kun en ultralydundersøkelse i andre trimester.

I en studie fra Skottland (Ritchie 2005) noen år senere ble kostnader per tilfelle for åtte forskjellige anomalier undersøkt. I denne studien, som undersøkte strategier med ultralydundersøkelse i første og andre trimester, ble det konkludert med at en kombinasjon av ultralydundersøkelse med NT eller dobbelttest i første trimester og ultralydundersøkelse i andre trimester var de mest kostnadseffektive med en kostnad per oppdaget tilfelle på mellom 25 000 og 27 000 pund.

Konklusjon kostnader og kostnadseffektivitet ved tidlig ultralyd

Ultralydundersøkelse med måling av nakkeoppklaring og blodprøve i svangerskapsuke 11 - 13 pluss ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17-19, gir flest sanne positive tilfeller. Dette gjelder for alle utfallene samlet (trisomi 21, strukturelle avvik og tvillinger med felles morkake). Denne strategien gir også nest lavest antall falske positive. Den strategien som gir færrest falske positive, er tidlig ultralyd med nakkeoppklaring og blodprøve alene.

Hvilken strategi som kan vurderes som kostnadseffektiv sammenlignet med dagens anbefaling (ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19) avhenger av hva som er formålet med undersøkelsen og også hvor mye man er villig til å betale for en enhet av det aktuelle utfallet (trisomi 21, strukturelle avvik og tvillinger med felles morkake). Dersom målet er å oppdage flest tilfeller totalt sett av de tilstander som vi har undersøkt, er KUB i svangerskapsuke 11 - 13 og ultralyd i svangerskapsuke uke 17 - 19 mest kostnadseffektivt. For at man skal kunne anse denne strategien som kostnadseffektiv må man være villig til å betale omlag 393 000 kroner per ekstra oppdaget sanne positive i forhold til ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19.

I følge våre økonomiske analyser vil et tilbud til alle om KUB i tillegg til ultralyd ved svangerskapsuke 17 - 19 *fordoble kostnadene* i forhold til ultralyd i svangerskapsuke 17 - 19 alene (fra NOK 43 mill til NOK 86 mill). Imidlertid er det reelle forbruket av ultralydundersøkelser og fosterdiagnostikk i dagens Norge høyere enn modellen estimerer for alle de undersøkte strategiene. Det er derfor ikke gitt at et utvidet offentlig tilbud vil øke kostnadene for ultralyd og fosterdiagnostikk i norsk svangerskapsomsorg. Våre kostnadsanalyser omfatter kun merkostnader til ekstra undersøkelser, og omfatter ikke investeringskostnader, utgifter til opplæring, personell og veiledning til gravide.

Etiske problemstillinger

Bakgrunn og metode

Etiske utfordringer ved tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapet er mer utførlig drøftet i Kunnskapssenterets rapport nr.11, 2008, og i Helsedirektoratets evaluering av bioteknologiloven (Helsedirektoratet 2010).

Vi har valgt å presisere og supplere enkelte av de tidligere momentene, og noen nye er tatt inn.

Resultater og diskusjon

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 moralske status er kontroversiell. Kombinasjonen av to kontroversielle områder, som screeningundersøkelse og fosterdiagnostikk, vil nødvendigvis måtte bli etisk utfordrende.

I det følgende benyttes samme metode som i Kunnskapssenterets rapport der hensikten er å belyse relevante moralske utfordringer ved å drøfte en rekke konkrete spørsmål. Metoden leder ikke frem til entydige svar på hva som er (u)moralsk eller til en konkret anbefaling. Poenget er å gi et best mulig grunnlag for en god beslutning gjennom åpenhet og bevissthet om moralske utfordringer ved rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet.

Hvilke er de relevante moralske 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 legitimere at det ikke gis samme rettigheter til alle gravide, uavhengig av mors alder og annen risiko for å føde barn med utviklingsavvik, dersom man

ønsker å videreføre rett til fosterdiagnostikk basert på mors alder og andre spesielle forhold.

3. Å akseptere at det eksisterer et tilbud som ikke er like tilgjengelig for alle, men tilgjengelig for dem som er informert og har råd til å kjøpe det privat.
4. Å akseptere at de som velger å kjøpe tjenesten får et tilbud som ikke nødvendigvis er kvalitetssikret på samme måten som et offentlig tilbud som noen fortsatt vil ha en rett til (dersom kvaliteten på tidlig ultralyd utenfor det offentlige helsevesenets regi ikke reguleres).
5. Å akseptere belastninger hos kvinner ved at de vil måtte bære et foster med utviklingsavvik noe lenger før svangerskapsavbrudd (der kvinnen velger dette).
6. Å akseptere at noen utviklingsavvik, dersom det er vitenskapelig belegg for at tidlig diagnostikk har betydning for prognosen, ikke får optimal behandling.
7. Prioritering: Å avgjøre hvor ressursene vil bli brukt på en bedre måte, inklusive ressursbruk på personer som fødes med utviklingsavvik.

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

1. Seleksjon: Å avgjøre hvilke tilstander som det eventuelt skal screenes for. I dette ligger utfordringer med 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 en del av svangerskapsomsorgen og hvilke som er fosterdiagnostikk, samt hvilke som er screeningundersøkelser og hvilke som er diagnostiske.
4. Å avgjøre når testene er gode nok for bruk i masseundersøkelser, inklusive å sette terskler og finne egnede strategier for falske testresultat.
5. Å avgjøre hva man skal gjøre når man finner tilstander der det ikke finnes behandlingsmulighet.
6. Å sikre reelt samtykke til undersøkelse, noe som innebærer at informasjonen om eventuelle konsekvenser av undersøkelsen er gitt på en åpen måte og er forstått i forkant.
7. Å gi adekvat veiledning i kompliserte og vanskelige valg.
8. Å håndtere det statsliberale dilemma: At summen av enkeltindividers valg kan gi et samfunn som flertallet ikke ønsker (eller er tjent med).
9. Prioritering: Å forsvare ressursbruk som bare noen få drar "nytte" av, hvor nytten er vanskelig å definere (da tiltaket i hovedsak har som målsetting å fjerne fostre med bestemte egenskaper) og som krever betydelige organisatoriske endringer.

Ett sentralt spørsmål i forhold til fosterdiagnostikk er hvem som har nytte av undersøkelsen: Er det det fremtidige barnet, kvinnen/paret, helsepersonell eller samfunnet? Ved screening for alvorlig sykdom hos nyfødte (nyfødtscreening) er det et sentralt premiss at resultatet skal være nyttig for barnet, enten direkte i forhold til be-

handling, eller i noen tilfeller også indirekte i forhold til (videre) diagnostikk, omsorg, tilrettelegging eller familieplanlegging. I noen tilfeller av tidlig ultralyd vil det fremtidige barnet kunne ha nytte av helsetiltaket, men i de fleste tilfeller vil svangerskapsavbrudd være alternativet.

En tentativ nyttefordeling ved fosterdiagnostikk er vist i tabell 31.

Tabell 31 *Tentativ nyttefordeling ved fosterdiagnostikk*

Nytte	for hvem	Foreldre	Helsepersonell	Barn	Samfunn
1. Informere og forberede på fødsel		+++	++	(+)	
2. Oppfølging/behandling av fosteret		++		+++	++
3. Avslutte svangerskapet		+++			(++)
4. Underbygge valg av 1,2,3		++	++	+	

I andre land har tidlig ultralyd redusert antall risikoundersøkelser, noe som oppfattes som en gevinst for foreldre og barn (som får leve og ikke spontanaborteres). Norge har en restriktiv bruk av risikoundersøkelser, slik at (tidlig) ultralydscreening vil kunne øke antall spontanabort av ikke-affiserte fostre. Dette fordi positive testresultater fra NT eller KUB vil måtte verifiseres, og det blir flere positive testresultater når det gjøres screening. Det betyr at nytten av tidlig ultralyd i Norge kan bli mindre enn i andre land på dette området.

Muligheten for provosert svangerskapsavbrudd 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, og da særlig Downs syndrom, men også enkelte strukturelle avvik

Denne rapporten konkluderer med at uansett strategi for tidlig ultralydundersøkelse, vil man ikke kunne unngå å se fosterets nakkeoppklaring og dermed vurdere risiko, særlig for trisomi 21 (Downs syndrom). Sammenlignet med dagens tilbud vil man ved tidlig ultralyd oppdage flere fostre med trisomi 21, og noen flere tilfeller av fostre med strukturelle avvik. Ved tidlig ultralydundersøkelse kombinert med blodprøver oppdages flere fostre med trisomi 21, enn ved ultralyd med måling av nakkeoppklaring alene.

Tidlig ultralyd vil også gi en tidligere og mer presis diagnostisering av tvillinger med felles morkake, noe som har betydning for oppfølging og eventuell behandling senere i svangerskapet. Årlig gjelder dette ca 150 gravide med tvillinger som har felles morkake og dermed økt risiko for tvillingtransfusjonssyndrom. Antall graviditeter med tvillingtransfusjonssyndrom som da vil kunne følges opp og tilbys behandling, er et sted mellom 15 og 30.

Medisinsk risiko og metodens diagnostiske presisjon

Som vist i denne rapporten er det ikke holdepunkter for at ultralydundersøkelser i svangerskapet er skadelig for mor, foster, eller barn. Imidlertid er det påvist en svak sammenheng mellom ultralydundersøkelser og forekomst av venstrehendthet hos barna senere, særlig hos gutter (Salvesen 2011). Betydningen av dette funnet er usikkert, men det bidrar til at vi ikke helt kan utelukke mulighet for uheldige effekter hos enkelte barn, særlig dersom det foretas gjentatte undersøkelser med moderne ultralydapparater som gir høyere energipåvirkning på fosteret.

Tidlig ultralyd vil kunne føre til økt bruk av invasive tester som fostervannsprøve eller morkakeprøve. Dersom 80 % av 62 289 gravide vil takke ja til tilbudet om tidlig ultralyd med KUB, vil 49 831 delta i screeningen. Av disse vil 97 bære et foster med Downs syndrom. Hvor mange som vil fylle kriteriene for å få tilbud om fostervannsprøve/morkakeprøve, avhenger av hvilken risikoterskel man velger. Hvis man antar at ca. 4 % av de gravide fyller kriteriene for å få tilbud om fostervannsprøve/morkakeprøve, vil 2077 gravide få tilbudet. Ut fra prøvens antatte pålitelighet (sensitivitet og spesifisitet) vil 88 av fostrene ha Downs syndrom, mens de resterende 9 ikke vil oppdages i screeningen. Det er vanlig å anta at fostervannsprøve/morkakeprøve fører til spontan abort hos 0,5-1 % av de undersøkte. Dersom alle som får et slikt tilbud velger å ta fostervannsprøve/morkakeprøve, vil 10 -21 gravide abortere som følge av undersøkelsen. Av disse vil ca 0,5- 1 fostre ha Downs syndrom, og 9,5-20 vil være fostre som ikke er affiserte ("friske fostre"). I dag utføres det anslagsvis 1500 fostervannsprøver i året, noe som muligens betyr at 7,5-15 fostre aborteres som følge av undersøkelsen. Innføring av et tilbud om tidlig ultralyd kan derfor gi en økning av antall spontanaborter av friske fostre som følge av fostervannsprøve/morkakeprøve tilsvarende 2 - 5 ekstra tilfeller. Det er usikkerhet knyttet til estimatet.

Krav til screeningsundersøkelser

Rutinemessig tilbud om tidlig ultralydundersøkelse, eventuelt sammen med et sett blodprøver, må ses på som en screening. WHO har satt opp 10 kriterier som alle bør være oppfylt før et screeningprogram innføres:

1. Den tilstanden/sykdommen som det screenes for bør være et alvorlig helseproblem
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 av 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

I hvor stor grad de 10 punktene oppfylles avhenger mye av en vurdering av foreldrenes autonomi mot samfunnets holdning til utviklingsavvik og funksjonsnedsettelse. En konkret utfordring finner vi i forhold til tidlig ultralyd for påvisning av strukturelle avvik der det er få falske positive testresultater, men der sensitiviteten ved en tidlig ultralydundersøkelse er svært usikker (muligens et sted mellom 19 og 54 %) som vanskelig tilfredsstillende WHO-kriteriene for screening.

Når screening og fosterdiagnostikk kombineres, vil det resultere i betydelige moralske utfordringer. Dette gjelder særlig i forhold til:

Tilstandenes alvorlighetsgrad: Det er uenighet om hva som menes med "alvorlig sykdom" og hvorvidt de tilstander som man ønsker å screene for tilhører disse.

Menneskeverd: Sikre menneskeverdet til personer som har disse tilstandene.

Testens nøyaktighet: Det er uenighet om hvorvidt testene er gode nok for generell screening (ikke risikoscreening).

Behandlingsmuligheter: Det vil i mange tilfeller av positive tester ikke finnes behandling for tilstanden som oppdages.

Screeningprogrammet: Det er utfordrende å sikre reelle samtykker, og det er uenighet om hvorvidt denne type program er "klinisk, sosialt, og etisk akseptabelt for helsearbeidere og for offentligheten" (6)

Psykologiske og samfunnsmessige konsekvenser av screening

I dag tar over halvparten av gravide tidlig ultralydundersøkelse. Den viktigste grunnen er et ønske om å få bekreftet at fosteret ikke har utviklingsavvik og dermed unngå unødig uro. På den andre siden kan tilfeldige funn, som ikke har betydning for senere funksjonsevne, øke uroen for at noe er galt med barnet. Gravide/par kan også føle seg presset til å ta avgjørelser om svangerskapsavbrudd for tilstander som ikke anses å påvirke funksjonsevne eller livskvalitet senere.

Et annet viktig etisk spørsmål er hva "jakten på utviklingsavvik" har å si for samfunnets syn på og holdning til funksjonsnedsettelse. Det kan ikke utelukkes at denne typen tilbud på sikt kan uthule menneskeverdet. Dette, og spørsmålet om hva aktiv søking etter visse tilstander gjør med selvbildet til de som faktisk har disse tilstandene, er mer utførlig drøftet i Kunnskapssenterets rapport (Reinar 2008).

Utviklingen viser at tidlig ultralyd kan brukes til å detektere stadig flere avvik, med stadig bedre metoder. Dersom praksis med å avbryte svangerskapet utvides for sta-

dig flere typer utviklingsavvik, samt stadig større vekt legges på selvbestemmelse, er det mulig at fosterdiagnostikk vil brukes for å fjerne fostre med stadig mildere former for utviklingsavvik (eksempelvis klumpfot og leppe- og ganespalte). Terskelen for å vurdere svangerskapsavbrudd vil kunne settes ved lavere risiko for utviklingsavvik enn det som er vanlig i dag. Dette er perspektiver som bør inngå som en del av diskusjonen om innføringen av tidlig ultralyd.

Utfordringer med samtykke

Forutsetning for alle helsetilbud er gyldig samtykke. Alle som går til ultralydscreening skal derfor ha forstått forutsetningene og begrensningene til undersøkelsen og hvilke valg som kan følge av undersøkelsen. I dette ligger at tilgjengelig informasjon om undersøkelsen er vurdert og brukt i den endelige beslutningen som bør være i samsvar med den enkeltes verdier (Marteau 2001).

Mange ønsker undersøkelsen som en bekreftelse på at alt er bra med fosteret, og undersøkelser viser at mange kvinner og par blir overrasket av valgene de står overfor ved positivt testsvar. Det er derfor uklart om forutsetningene for samtykke er tilfredsstillende, det vil si om det gis gyldig samtykke. Ideelt sett skal alle som går til undersøkelse få individuell veiledning, men i screeningsammenheng kan det være vanskelig å få til. Risikopersepsjon og risikotoleranse er også svært forskjellig i befolkningen og mellom eksperter og lekfolk. Dette gjør det utfordrende å informere om tidlig ultralyd på en måte som gir reelt samtykke.

Rettferdig praksis - for hvem?

Mange av overveielene ovenfor omhandler likeverd for mennesker med ulike egenskaper. Samfunnet har imidlertid allerede akseptert at fosterdiagnostikk skjer på kvinnens/parets premisser ved at fosterdiagnostikk og eventuelt svangerskapsavbrudd, er en lovbestemt rettighet på visse premisser, for eksempel når kvinnen har nådd en viss alder eller har født et barn med utviklingsavvik tidligere. Selv uten slike kriterier har kvinner/par rett på svangerskapsavbrudd dersom tilsvarende utviklingsavvik oppdages uten at de har hatt lovbestemt rett til fosterdiagnostikk. Et barn med for eksempel Downs syndrom, endrer ikke menneskeverd avhengig av om det blir født av en 38 år eller 30 år gammel kvinne. Med andre ord er det ikke hensynet til foster/barn som har vært bestemmende for lovgivningen, men hensynet til kvinnen/paret.

Dersom hensynet til foster/barn skulle være viktigst, kan det hevdes at dagens lovverk er diskriminerende fordi fosterets/barnets rettighet er avhengig av kvinnens/parets ønsker, og at rettigheten til å få undersøkt fosteret er knyttet til visse ikke-medisinske egenskaper hos kvinnen/paret. Det er utfordrende å begrunne at man har rett til fosterdiagnostikk når risikoen for å få et barn med utviklingsavvik bare er litt større enn for andre par. Historien viser også at det var kapasitetshensyn,

og ikke et moralsk hensyn, som var grunnen til at dagens grenser for rett til fosterdiagnostikk ble satt (alderskriteriet).

Over 50 % av gravide sørger i dag for å få ultralydundersøkelse før ca 18 ukers svangerskap, trolig med tanke på å oppdage utviklingsavvik. Dette viser at gravide i økende grad ønsker å få en bekreftelse på at fosteret utvikler seg normalt. Undersøkelser viser også at de aller fleste velger svangerskapsavbrudd dersom det oppdages kromosomfeil og andre betydelige utviklingsavvik, også når slike oppdages ved 17-18 ukers svangerskap. Belastningen ved svangerskapsavbrudd senere i svangerskapet brukes som argument for tidlig ultralyd, og det er grunn til å tro at det vil være enda lettere å velge svangerskapsavbrudd ved 12 uker.

I et åpent og opplyst samfunn som det norske, vil det være vanskelig å forby gravide å få utført tidlig ultralydundersøkelse på eget initiativ. Samtidig er grunnlaget for en rettighet til slik undersøkelse innenfor det offentlige helsevesenet vid, bl.a. kan kvinner få utført ultralydundersøkelse dersom de er engstelige. Det er derfor sannsynlig at det er de godt informerte og økonomisk ressurssterke som i dag får et offentlig tilbud eller selv sørger for å skaffe seg tilbudet. Men dette er også et tilbud som mangler den kvalitetssikringen som det offentlige tilbudet omfattes av.

Å prioritere tilbudet om fosterdiagnostikk/tidlig ultralydundersøkelse til bestemte grupper ut fra en sannsynlighet for å finne utviklingsavvik, kan begrunnes ut fra en generell prioritering i bruk av helseressurser. Da er argumentet at det er samfunnsøkonomisk lønnsomt å finne og fjerne fostre som kan utvikle seg til personer med utviklingsavvik og behov for betydelige ressurser. Her vektet hensynet til kvinnens/parets interesser (og rett til svangerskapsavbrudd) og samfunnets økonomiske interesser som tyngre enn hensynet til fremtidige barn og sårbare gruppers rett på beskyttelse.

Dersom hensynet til fosterets rett på beskyttelse og barnets menneskeverd skal vurderes likt og uavhengig av, for eksempel, morens alder, kan ikke tilbudet om ultralydundersøkelse være avhengig av risiko for å få et barn med utviklingsavvik. Det er da 4 muligheter:

1. Alle gravide får samme offentlige tilbudet om tidlig ultralydundersøkelse, eventuelt også med tillegg av blodprøver, med tanke på å oppdage risiko for utviklingsavvik og rett til fosterdiagnostikk ved mistanke om utviklingsavvik.
2. Ingen gravide får et offentlig tilbud om tidlig ultralydundersøkelse, men alle får en rett til å kjøpe tilbudet privat. Dersom det påvises mistanke om utviklingsavvik, vil fosterdiagnostikk være et offentlig tilbud.
3. Tidlig ultralydundersøkelse og fosterdiagnostikk gjøres ulovlig ut fra synet om at et foster/barn med utviklingsavvik har samme menneskeverd og rettigheter som foster/barn uten utviklingsavvik.

4. Tidlig ultralydundersøkelse er lovlig (for screening), men ikke ultralydundersøkelse senere i svangerskapet. Dette begrunnes ut fra et graduelt syn på fosterets rett på beskyttelse. Mer utviklede fostre har et mer utviklet potensial til å bli en person og borger og følgelig større krav på beskyttelse (og flere rettigheter).

Hvilke prioriteringsmessige utfordringer reiser ultralydundersøkelser tidlig i svangerskapet?

Det er betimelig å reise spørsmål om innføring av tidlig ultralyd er et helsetiltak som kan forsvares ut fra gjeldende prioriteringskriterier. Er forventet nytte verdt kostnadene? Dette reiser vanskelige prioriteringsetiske utfordringer om hvordan ufødte liv verdsettes, hvordan samfunnet verdsetter mangfold og hvordan fødte liv med ulike funksjoner verdsettes.

I Norge dekkes store deler av etterspørselen for tidlig ultralyd i dag av private aktører. Det reiser spørsmål om fordelingsrettferdighet: Vil det være de rikeste som får det beste tilbudet? Samtidig kan det offentlige ikke tilby enhver tjeneste som bare noen ellers vil ha råd til. På den annen side er det grupper av gravide som allerede i dag får et offentlig tilbud om tidlig ultralyd som første ledd i fosterdiagnostikk. De vil kanskje, i større grad enn de som kjøper private tilbud, være sikret et kvalitetssikret tilbud.

Alderskriteriet ble i Norge etablert på bakgrunn av kostnadsøkonomiske vurderinger. Mye av den offentlige debatten har gått på innføringen av en teknologi, sett som et gode. Det er vesentlig for en åpen og levedyktig beslutning at den ikke bare bygger på kostnadsøkonomiske og teknologiske vurderinger, men tar de prinsipielle moralske utfordringene på alvor.

- Det anses som legitimt i dagens praksis å identifisere gravide med høy risiko for utviklingsavvik hos fosteret. Det reiser følgende spørsmål:
 - Er dagens tilbud for å identifisere høyrisiko gravide akseptabel gitt dagens kunnskap om risikopopulasjoner?
 - Er det andre metoder som bedre kan identifisere gravide med høy risiko?
 - Når er tester gode nok for en masseundersøkelse?
- Tidlig ultralyd med KUB anses som legitimt i dag, men kun for en utvalgt gruppe som pga alder og noen andre forhold er definert som høyrisiko. Det reiser følgende spørsmål:
 - Bør alle gravide gis samme rett uavhengig av alder?
 - Bør fostre ha like rettigheter uavhengig av mors alder?
 - Er det legitimt å begrense individets muligheter til å foreta valg på et privat område der det foreligger reelle teknologiske muligheter?

- Hvordan skal hensynet til fosterets krav på beskyttelse, barnets menneskeverd og juridiske rettigheter avveies mot foreldrenes rett til selvbestemmelse?
- Samfunnet anser det legitimt å bære fram fostre med funksjonshemming, men også som legitimt å abortere fostre med avvik.
 - Vil endring av ultralydtilbudet påvirke hva som anses som legitimt mht å bære frem fostre med avvik, eller velge svangerskapsavbrudd?
 - Vil innføring av tidlig ultralyd til alle i uke 11-13 kunne reise spørsmål om utvidelse av selvbestemt svangerskapsavbrudd til f.eks 16 uke (som i Sverige)?
 - Vil summen av enkeltindividers valg kunne gi et samfunn som flertallet ikke ønsker (eller er tjent med)?
 - Er tidlig ultralyd med tanke på påvisning av tilstander som kan gi grunnlag for svangerskapsavbrudd i tråd med samfunnets moralnormer og med hva samfunnet ønsker å prioritere som helsetilbud?
 - Hvordan skal seleksjon av visse tilstander og utviklingsavvik begrunnes, og hvordan preger slik seleksjon samfunnet?
 - Hvordan avveie belastningen ved svangerskapsavbrudd mot belastningen ved å oppleve intrauterin fosterdød?
 - Hvordan veie belastningen ved svangerskapsavbrudd mot belastningen ved valg (som innebærer en liten risiko for (spontan)abort av “friske fostre”)?
 - Hvordan kan man kontrollere en utvidelse av screening for nye tilstander?
 - Vil innføring av tidlig ultralyd kunne bidra til seleksjon av fostre på andre grunnlag enn det som anses som legitimt i dag?
- Samfunnet forventer at innføring av nye helsetilbud bidrar til gode prioriteringer
 - Bør ultralyd med tanke på å oppdage utviklingsavvik og med den hensikt å tilby svangerskapsavbrudd være et generelt offentlig tilbud, tilbud til utvalgte, ikke et tilbud til noen eller eventuelt forbud?
 - Hva er den behandlingsmessige nytten av tidlig ultralyd ved å stille tidlig diagnose av utviklingsavvik eller påvisning av tvillingsvangerskap, mot muligheter for medisinske bivirkninger?
 - Vet vi nok om potensiell skade av ultralyd i seg selv eller medisinsk risiko knyttet til påfølgende fosterdiagnostikk?

- Hvordan skal vi vurdere og håndtere skjevheter i tilbud, dersom deler av etterspørselen dekkes av private aktører? Hvordan sikre god kvalitet?
- Hvilke kostnader kan vi akseptere for å unngå barn med alvorlige utviklingsavvik, og hvordan står disse i forhold til alternative kostnader (for behandling og oppfølging av personer med alvorlige utviklingsavvik)? Hvordan skal kostnadsspørsmålet veies mot andre verdier, slik som et åpent og tolerant samfunn?
- Dersom det gis et offentlig tilbud - hvordan skal man sikre at ultralydundersøkelsen, og eventuelle konsekvenser av den, vil bygge på kvinnens reelle samtykke og at samfunnet vil vise respekt for å velge å føde et barn med alvorlige funksjonsnedsettelse?
- Hvordan skaffe personell og utstyr til gjennomføringen, og hvordan sikre at kvaliteten på tilbudet blir på høyde med resultatene fra andre land som er presentert i denne rapporten?
- Hvordan forsvare moralsk utfordrende tilbud med uklar helsegevinst mot andre helsetilbud?

Konklusjon

Tidlig ultralyd reiser mange etiske spørsmål, og i den etiske vurderingen har vi lagt vekt på diskusjon fremfor konklusjon.

Ultralydundersøkelser i svangerskapsomsorgen er etisk utfordrende, fordi man undersøker friske mennesker (kvinner) i forhold til tilstander som kan oppstå hos andre (potensielle barn). I tillegg er ultralydundersøkelser etisk utfordrende fordi en vesentlig konsekvens av undersøkelsen er svangerskapsavbrudd, enten ved selektivt svangerskapsavbrudd på bakgrunn av bestemte egenskaper, eller som følge av utilsiktede effekter ved invasive undersøkelser. Det første utfordrer formålsparagrafen i bioteknologiloven og det siste avslutter livet til ønskede fostre som ikke er affiserte ("friske fostre").

Rett til tidlig ultralyd er i dag forbeholdt bestemte grupper, særlig gravide som er 38 år eller eldre, som ledd i fosterdiagnostikk. Et utfordrende spørsmål er om en slik begrensning etisk sett er akseptabel ut fra et rettferdighetsprinsipp, all den tid retten er knyttet til den gravide/parets ønsker og ikke til fosterets rettigheter.

Et annet spørsmål er om tidlig ultralyd til alle vil bli oppfattet som en forpliktelse, og om synet på mennesker med funksjonsnedsettelse, som kan oppdages ved tidlig ultralyd og gi grunnlag for svangerskapsavbrudd, i så fall vil endres.

Diskusjon

Hovedfunn og metodologiske utfordringer

Denne rapportens resultater er presentert i åtte uavhengige kapitler som er ment å gi en oversikt over dagens praksis, en oversikt over alternative strategier for et tilbud om tidlig ultralyd, en oversikt over effekt og sikkerhet, diagnostisk nøyaktighet for påvisning av felles morkake i tvillingsvangerskap, strukturelle avvik og trisomier, en økonomisk vurdering og en vurdering av etiske spørsmål. Hovedkonklusjonene var at et tilbud om rutinemessig tidlig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11 - 13 kan ha samme formål som ultralyd i uke 17 - 19. Fordi nakkeoppklaring vil bli observert i uke 11 - 13, vil undersøkelsen også avdekke risiko for kromosomavvik, noe som er vanskeligere senere i svangerskapet. Vi fant ikke dokumentasjon for en helsemessig gevinst av rutinemessig tidlig ultralyd. Vi fant at vår modellanalyse ga en dobling av driftsutgiftene, men at det på grunn av et mulig overforbruk i dag er det ikke gitt at kostnadene vil øke. Vi konkluderte også med at spørsmålet om ultralyd og fosterdiagnostikk i svangerskapsomsorgen er etisk utfordrende.

Vi har støtt på flere metodologiske utfordringer. En del av disse har vi valgt å diskutere under hvert enkelt kapittel og har derfor nedenfor fokusert på betydning av resultatene for en beslutningsprosess.

Betydning av funnene for en beslutningsprosess

En av hovedutfordringene var å definere hva et rutinemessig tilbud om tidlig ultralydundersøkelse er og hvilke kriterier det skal bedømmes etter. Er det et tilbud som skal sikre at den gravide får trygghet og god omsorg, eller er det et tilbud som skal vurderes som screening for ett eller flere helseutfall? Beskrivelsen av dagens tilbud viser at det kan være begge deler. Avhengig av ståsted vil ulike aspekter vektlegges.

Vi fant ingen direkte dokumentasjon for en helsemessig gevinst av tidlig ultralyd. For eksempel fant vi ingen studier som bekreftet at det er en direkte sammenheng mellom et tilbud om tidlig ultralyd og utfall av tvillingsvangerskap. Vi fant heller ikke studier som bekreftet en direkte sammenheng et tilbud om tidlig ultralyd og prognose for fostre med hjertefeil. Et fravær av dokumentasjon av en helsemessig gevinst er et argument som taler i mot innføring av et slikt tilbud.

Vi fant dokumentasjon for at gravide muligens kan være mer fornøyde ved et tilbud om tidlig ultralyd sammenlignet med fravær av et slikt tilbud. Dette er et utfall som i liten grad oppfattes som en helsemessig gevinst. Selv om vi ikke har dokumentasjon for andre og viktigere helsemessige gevinster av tidlig ultralyd, kan vi ikke utelukke at det kan være helsemessige gevinster av å gi alle et tilbud om tidlig ultralyd. En slik gevinst kan for eksempel være flere fostre som overlever svangerskap og fødsel og færre komplikasjoner, særlig ved påvisning av felles morkake og muligens også for hjertefeil. Studiene av diagnostisk nøyaktighet tyder på at tidlig ultralyd har større treffsikkerhet og kan oppdage flere tvillingsvangerskap med felles morkake. Dette kan tenkes å få helsemessig betydning, fordi tvillingstransfusjonssyndrom kan behandles under svangerskapet, og ubehandlet ofte ha fatalt utfall for den ene eller begge tvillingene. Tvillingsvangerskap følges tettere i svangerskapet hvis de deler morkake eller hvis morkakestatus er uavklart. Dette er et argument som kan tale for å anbefale et slikt tilbud.

Hjerterytmeforstyrrelse (arytmi) hos fosteret og anemi er to tilstander som potensielt kan behandles i svangerskapet. Dette er imidlertid tilstander som ikke først og fremst oppdages ved en tidlig ultralydundersøkelse og vil dermed i liten grad påvirke en beslutning.

Et samstemt fagpanel konkluderte at uansett strategi for tidlig ultralydundersøkelse, vil man ikke kunne unngå å se fosterets nakkeoppklaring og dermed vurdere risiko, særlig for trisomi 21 (Downs syndrom). Sammenlignet med dagens tilbud, vil derfor et tilbud om tidlig ultralyd oppdage flere fostre med trisomi 21 uavhengig av formål for øvrig. Vi fant dokumentasjon for at et tilbud om tidlig ultralyd kan føre til færre fødte barn med trisomi 21. Hvorvidt dette er en tilsiktet effekt, eller en utilsiktet effekt av et tilbud om tidlig ultralyd er et etisk utfordrende spørsmål. Samtidig er det utfordrende å avgjøre hvem som har rett til å avgjøre dette spørsmålet.

Invasive prøver er forbundet med økt risiko for spontanabort på mellom 0,5 % og 1 %. Vi fant en dansk og en svensk studie som rapporterte at antallet invasive prøver gikk betydelig ned ved tilbud om tidlig ultralyd. Det betyr at tidlig ultralyd vil kunne føre til en nedgang i spontanaborter, og dermed ha en positiv helsemessig effekt. Imidlertid var antallet invasive prøver i Sverige og Danmark i utgangspunktet langt høyere enn det er i Norge i dag. Et samstemt fagpanel vurderte derfor at resultatet ikke var overførbart til norske forhold. Tvert imot fremgår det av beregninger i den etiske vurderingen at antallet invasive prøver i Norge vil kunne øke ved innføring av tidlig ultralyd til alle. Dette fordi økt risiko for kromosomavvik avdekket ved nakkeoppklaring kan føre til at flere blir fulgt opp med invasive prøver, nøyaktig hvor mye er usikkert og vil avhenge av hvor mange som vil velge en invasiv prøve etter å ha fått påvist en risiko. En slik økning i antall invasive prøver kan føre til flere spontane aborter av friske fostre.

Et viktig spørsmål er om friske fostre blir fjernet ved selektive svangerskapsavbrudd på grunn av falske positive funn i svangerskapet. En norsk studie har undersøkt sammenheng mellom ultralydfunn og obduksjonsfunn. I dette materialet var det ingen friske fostre som var abortert på grunn av falske positive funn ved fosterdiagnostisk utredning (Kaasen 2006). Det tyder på at det i dag sannsynligvis er svært få provoserte aborter av friske fostre grunnet funn ved ultralydundersøkelse gjort ved de fostermedisinske sentrene. Hvorvidt dette også vil gjelde for et tilbud om tidlig ultralyd til alle, vil sannsynligvis avhenge av kvaliteten av undersøkelsen og hvor mange som velger oppfølgingsundersøkelser ved positive funn.

Det er stor usikkerhet knyttet til resultatene og konsekvensene for norsk helsetjeneste inkludert kostnader. Usikkerheten kommer både av mangelen på studier relatert til effekt, usikkerhet relatert til diagnostisk nøyaktighet, og usikkerhet relatert til et forbruk av ultralydundersøkelser og fosterdiagnostikk i dagens praksis. Vi vet ikke hvor stor oppslutningen om et eventuelt tilbud om tidlig ultralyd vil bli, men gikk ut i fra et anslag på 80 %. Vi har ikke klart å innhente sikre tall på hvor mange som tilhører risikopopulasjonen slik den er definert i dag. Når 10 % av de gravide (ca 6000) mottar fosterdiagnostikk, og det fremgår av Medisinsk fødselsregister at ca 1000 kvinner er 38 år eller eldre ved fødsel, er det antageligvis et overforbruk av undersøkelser i forhold til dagens anbefaling. Dette bekreftes av høye reelle kostnader forbundet med undersøkelser i svangerskapsomsorgen og fosterdiagnostikk. På bakgrunn av resultatene i denne rapporten er det usikkert hvor stort overforbruket er, og om det kan reduseres. Det er imidlertid på bakgrunn av dette ikke gitt at et tilbud om rutinemessig tidlig ultralyd vil øke driftskostnadene. Gitt rammene og informasjonen tilgjengelig for dette prosjektet, har vi ikke kunnet beregne i hvor stor grad et slikt tilbud vil gi økte utgifter i form av investeringskostnader, utgifter til personale og informasjon til den gravide. En slik beregning vil kreve betydelig utredningsarbeid med hensyn til innhenting av grunnlagsinformasjon.

Vi har ikke belyst sosiale konsekvenser av å innføre et tilbud om tidlig ultralyd, regionale ulikheter i kvalitet av undersøkelsen, regionale ulikheter i tilgang på et tilbud om ultralyd eller den gravides ønsker. Fagpanelets innspill og undersøkelser gjort av Helsedirektoratet tyder på at det er variasjon i kvalitet og tilgang på tilbudet. Vi kan derfor ikke utelukke at en innføring av et tilbud om tidlig ultralyd vil kunne øke kvaliteten av tilbudet, og ha en geografisk og sosialt utjevnende effekt. Resultatene fra brukererfaringsundersøkelsen som utarbeides av Kunnskapscenteret (Iversen 2011) vil kunne gi svar på noen spørsmål med hensyn til den gravides erfaringer med dagens tilbud om svangerskapsomsorg og muligens også avspeile ønsker for en bedre svangerskapsomsorg. I en undersøkelse gjort for Helsedirektoratet om holdninger til fosterdiagnostikk svarer under 30 % at alle gravide bør få tilgang til fosterdiagnostikk (Perduco 2010). Vi har ikke undersøkt om det er gjort tilsvarende undersøkelser blant gravide, og om dette også vil være utfallet dersom spørsmålet som stilles er et tilbud om en tidlig ultralydundersøkelse.

Etiske utfordringer

En diskusjon om etiske utfordringer relatert til prioriteringsmessige konsekvenser er gitt som et eget kapittel og derfor ikke ytterligere kommentert her.

Regelverk

Det er sannsynlig at et eventuelt tilbud om tidlig ultralyd i uke 11-13 til alle gravide ikke kan innføres før saken er behandlet av Stortinget, for eksempel gjennom en lov-endringsprosess. Vi har ikke belyst juridiske konsekvenser i denne rapporten.

Informasjon til den gravide

Forutsetning for alle helsetilbud er gyldig samtykke, noe som igjen forutsetter at den gravide har fått god informasjon om undersøkelsen. Det er grunn til å tro at informasjonen må bli mer omfattende enn det som i dag er utarbeidet for ultralydundersøkelser i uke 18. Alle som tar imot tilbud om rutineundersøkelser med ultralyd, må forstå forutsetningene og begrensningene til undersøkelsen og hvilke valg som kan følge av undersøkelsen. I dette ligger at tilgjengelig informasjon om undersøkelsen er vurdert og brukt i den endelige beslutningen som bør være i samsvar med den enkeltes verdier (Marteau 2001). Det er viktig å forstå forskjellen på en positiv screeningsprøve som kun gir informasjon om risiko, og utfallet av en endelig diagnostisk utredning med invasiv test for å avklare status for en positiv prøve. I følge fagpanelet viser erfaringer fra blant annet Nederland at en slik forståelse er avgjørende, for eksempel for beslutninger om å ta invasive tester som følge av en gitt risikoberegning.

Fremtidig metode for diagnostisering av utviklingsavvik

I den gravidens blod finnes fritt DNA hvorav 3-6 % er fra fosteret (ca 3 % ved 12 uker og ca 6 % ved 30 uker). Fritt foster-DNA strømmer ut fra placenta til mors plasma, og kan påvises allerede ca 4 uker etter befruktning. Etter fødsel forsvinner det raskt fra mors blod, og kan dermed ikke forveksles med fritt foster DNA som oppstår i et nytt svangerskap. Undersøkelser av foster-DNA i mors blod kalles gjerne ikke-invasive fosterdiagnostiske tester (engelsk NIPD – non-invasiv prenatal diagnosis).

Fordi nivået av fritt foster-DNA er relativt lavt, er metoden i dag best egnet for å bestemme kjønn og for å finne fosterets blodtype – spesielt i svangerskap hvor det er risiko for at mor og barn har forskjellig rhesus-faktor. På forskningsbasis har man også begynt å undersøke enkeltgen sykdommer (sykdommer som skyldes mutasjon i et enkelt gen) – spesielt undersøkelse av sykdommer som er arvet fra far. I følge en ny rapport fra svenske SBU (SBU 2011) kan kommersielt tilgjengelige ikke-invasive fosterdiagnostiske tester benyttes for å bestemme fostrets blodgruppe og kjønn. I følge rapporten vil et medisinsk grunnlag for bestemmelse av blodgruppe kunne fo-

religger i forhold til spørsmål om Rhesus gruppe og antistoff mot dette. Et medisinsk grunnlag for kjønnsbestemmelse kan også være relatert til kromosom X bundne avvik. I praksis tas blodprøven av mor ved 7-9 ukers svangerskapslengde eller på et senere tidspunkt. Svangerskapslengden må være bekreftet med ultralyd. Det er avgjørende for vurderingen av resultatet at flerlingesvangerskap er utelukket.

På forskningsbasis kan metoden også benyttes til å undersøke for trisomier, som for eksempel trisomi 21 (Downs syndrom). Dette kan være mer problematisk fordi sekvensene som det undersøkes for er til stede hos mor; og testen må kunne skille mellom to kopier hos mor og to eller tre kopier hos fosteret. Per i dag er slike metoder i følge engelske NHS (www.rapid.nhs.uk) ikke kommersielt tilgjengelig, men de er under utvikling, og det er forventet at dette på sikt vil bli tilgjengelig. Denne typen av tester vil ikke erstatte andre formål med en ultralydundersøkelse.

Konklusjoner

Denne oversiktens resultater er presentert i åtte uavhengige kapitler. Nedenfor har vi gjengitt konklusjonene i hvert kapittel og tilslutt gitt en vurdering av behov for videre forskning.

Dagens tilbud

- Alle gravide gis i dag et tilbud om en rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17-19. Formålet med undersøkelsen er å påvise levedyktig foster, vurdere om fosteret er levende, vurdere antall fostre, morkakens leie og mengde fostervann og fosterets anatomi og utvikling.
- Undersøkelsen har ikke som mål å påvise konkrete diagnoser, og betraktes ikke som fosterdiagnostikk. Resultatet av undersøkelsen har betydning for oppfølging under svangerskapet og fødsel.
- Med hensyn til behandling før fødsel finnes enkelte behandlinger, i hovedsak behandling for tvillingtransfusjonssyndrom, arytmi og blodtransfusjon. Tidspunkt for behandling av tvillingtransfusjonssyndrom er oftest mellom svangerskapsuke 19 og 26, men inngrepet gjøres i dag ikke i Norge (pasienter henvises til utlandet).
- Tilbud om en fosterdiagnostisk ultralydundersøkelse gis rutinemessig til gravide med kjent risiko, inkludert alder 38 år eller mer. I tillegg tilbys fosterdiagnostiske undersøkelser dersom det foreligger en medisinsk indikasjon, blant annet som resultat av rutineundersøkelsen.

Alternative strategier for tidlig ultralyd

- Formålet med en tidlig rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 11-13 kan være å vurdere om fosteret er levende, vurdere svangerskapets lengde, antall fostre, antall morkaker, antall fostersekker, å avdekke risiko for trisomi 21, 18 og 13, og avdekke risiko for alvorlige strukturelle avvik. Resultatet av undersøkelsen vil få betydning for oppfølging under svangerskap og fødsel på lik linje med undersøkelsen i svangerskapsuke 17-19.
- Tidlig ultralyd kan gi tidligere og bedre diagnose av antall morkaker. Dette gir mer tilpasset oppfølging i svangerskapet for å avdekke og behandle tvilling-transfusjonssyndrom og dermed forebygge fosterdød. Unødig hyppige undersøkelser kan unngås til graviditeter uten felles morkake.

- Dersom formålet med undersøkelsen er å vurdere svangerskapets lengde, antall fostre og antall morkaker, vil nakkeoppklaring uunngåelig observeres, en forstørret nakkeoppklaring er en markør for trisomi og noen strukturelle avvik. Undersøkelsen vil derfor uunngåelig avdekke risiko for trisomi 21 (Downs syndrom).
- To relevante alternative strategier med måling av nakkeoppklaring for vurdering av risiko for trisomi peker seg ut. Den ene er basert på måling av nakkeoppklaring og mors alder alene, den andre kombinerer dette med resultater av en blodprøve.

Effekt og sikkerhet

- Vi fant ingen dokumentasjon for en helsemessig gevinst av tidlig ultralyd. Vi fant dokumentasjon for at tidlig ultralyd kan føre til at det fødes færre barn med trisomi 21 (Downs syndrom). Tidlig ultralyd kan gi flere kvinner som er fornøyd med svangerskapsomsorgen. For andre utfall fant vi ikke grunnlag for å kunne konkludere om effekter av å tilby tidlig ultralyd til alle gravide. Betydningen av bedre diagnostisering av tvillinger med felles morkake er derfor uavklart.
- Det er ikke holdepunkter for at ultralydundersøkelsen i seg selv har en direkte skadelig effekt for mor, foster eller barn. Det er et kunnskapshull når det gjelder kliniske studier om gjentatte og langvarige undersøkelser, undersøkelser tidlig i svangerskapet, og enkelte typer av nytt utstyr.

Påvisning av tvillingsvangerskap med felles morkake

- En tidlig ultralydundersøkelse vil kunne påvise de aller fleste (tilnærmet 100 %) av tvillinger med felles morkake.
- Ved en en ultralydundersøkelse senere i svangerskapet er deteksjonsraten sannsynligvis lavere, og flere gravide vil ha behov for oppfølging over en lengre periode, men her er det få studier og derfor noe større usikkerhet.

Påvisning av strukturelle avvik

- Sensitiviteten for påvisning av strukturelle avvik ved en tidlig ultralydundersøkelse er svært usikker, og vil muligens være et sted mellom 19 % og 54 %.
- Antall oppdagede strukturelle avvik vil muligens være noe høyere i andre trimester enn i første trimester.
- Antall falske positive ved ultralydundersøkelser for alvorlige strukturelle avvik i svangerskapet er muligens svært lav, det vil si færre enn 1 %.
- Diagnostisk nøyaktighet av ultralyd for strukturelle avvik vil avhenge av hvilke markører det undersøkes. Resultatene må tolkes med stor varsomhet

siden det ikke ble brukt standardiserte definisjoner, og det er heller ikke angitt om det er brukt sammenlignbare sjekklister.

Påvisning av trisomier

- Ultralyd med måling av nakkeoppklaring kombinert med blodprøver (såkalt KUB) er den mest nøyaktige metoden for å påvise trisomi.
- Ved en undersøkelse basert på KUB vil ca 90 % av fostre med trisomi 21 kunne oppdages. Ved en slik undersøkelse vil ca 4 % være falske positive. Falske positive er når en gravid kvinne gjennom KUB får påvist en risiko på mer enn 1/300 for å bære et foster med trisomi 21, men der oppfølgende undersøkelser viser at fosteret ikke har denne tilstanden.
- Tidlig ultralyd med måling av nakkeoppklaring har lavere deteksjonsrater for trisomi 21 enn KUB. Ved en undersøkelse basert på nakkeoppklaring vil ca 70 % av fostre med trisomi 21 kunne oppdages, og ca 5 % vil være falske positive funn. Ultralyd i svangerskapsuke 17-19 har lavere deteksjonsrater for trisomi 21 enn ultralyd i svangerskapsuke 11-13.

Økonomisk vurdering

- Ultralydundersøkelse med måling av nakkeoppklaring og blodprøve i svangerskapsuke 11-13 pluss ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17-19, gir flest sanne positive tilfeller. Dette gjelder for alle utfallene samlet (trisomi 21, strukturelle avvik og tvillinger med felles morkake). Denne strategien gir også nest lavest antall falske positive. Den strategien som gir færrest falske positive, er tidlig ultralyd med nakkeoppklaring og blodprøve alene.
- Hvilken strategi som kan vurderes som kostnadseffektiv sammenlignet med dagens anbefaling (ultralyd i svangerskapsuke 17-19) avhenger av hva som er formålet med undersøkelsen og også hvor mye man er villig til å betale for en enhet av det aktuelle utfallet (trisomi 21, strukturelle avvik og tvillinger med felles morkake). Dersom målet er å oppdage flest tilfeller totalt sett av de tilstander som vi har undersøkt, er KUB i svangerskapsuke 11-13 og ultralyd i svangerskapsuke uke 17-19 mest kostnadseffektivt. For at man skal kunne anse denne strategien som kostnadseffektiv må man være villig til å betale omlag 393 000 kroner per ekstra oppdaget sanne positive i forhold til ultralyd i svangerskapsuke 17-19.
- I følge våre økonomiske analyser vil et tilbud til alle om KUB i tillegg til ultralyd ved svangerskapsuke 17-19 *fordoble kostnadene* i forhold til ultralyd i svangerskapsuke 17-19 alene (fra NOK 43 mill til NOK 86 mill). Imidlertid er det reelle forbruket av ultralydundersøkelser

og fosterdiagnostikk i dagens Norge høyere enn modellen estimerer for alle de undersøkte strategiene. Det er derfor ikke gitt at et utvidet offentlig tilbud vil øke kostnadene for ultralyd og fosterdiagnostikk i norsk svangerskapsomsorg. Våre kostnadsanalyser omfatter kun merkostnader til ekstra undersøkelser, og omfatter ikke investeringskostnader, utgifter til opplæring, personell og veiledning til gravide.

Etisk vurdering

Tidlig ultralyd reiser mange etiske spørsmål, og i den etiske vurderingen har vi lagt vekt på diskusjon fremfor konklusjon et utvalg av spørsmålene er gjengitt nedenfor.

- Ultralydundersøkelser i svangerskapsomsorgen er etisk utfordrende, fordi man undersøker friske mennesker (kvinner) i forhold til tilstander som kan oppstå hos andre (potensielle barn). I tillegg er ultralydundersøkelser etisk utfordrende fordi en vesentlig konsekvens av undersøkelsen er svangerskapsavbrudd, enten ved selektivt svangerskapsavbrudd på bakgrunn av bestemte egenskaper, eller som følge av utilsiktede effekter ved invasive undersøkelser. Det første utfordrer formålsparagrafen i bioteknologiloven, og det siste avslutter livet til ønskede fostre som ikke er affiserte (“friske fostre”).
- Rett til tidlig ultralyd er i dag forbeholdt bestemte grupper, særlig gravide som er 38 år eller eldre, som ledd i fosterdiagnostikk. Et utfordrende spørsmål er om en slik begrensning etisk sett er akseptabel ut fra et rettferdighetsprinsipp, all den tid retten er knyttet til den gravide/parets ønsker og ikke til fosterets rettigheter.
- Et annet spørsmål er om tidlig ultralyd til alle vil bli oppfattet som en forpliktelse, og om synet på mennesker med funksjonsnedsettelse, som kan oppdages ved tidlig ultralyd og gi grunnlag for svangerskapsavbrudd, i så fall vil endres.

Behov for videre forskning

I denne rapporten har vi vurdert helsemessige effekter og diagnostisk nøyaktighet av tidlig ultralyd. Når vi har vurdert forskningsbehov, har vi vurdert behovene opp mot hva som er praktisk gjennomførbart og hva slags utfall som er aktuelle. Vår vurdering er begrenset. Det vil være behov for en grundigere gjennomgang for hver problemstilling hvor også etiske aspekter blir belyst.

For spørsmål om tidlig ultralyd har en helsemessig gevinst har vi identifisert følgende kunnskapshull:

Fosterets helse: død under svangerskap eller i nyfødtp perioden

- Det er behov for å undersøke effekt av et rutinemessig tilbud om tidlig ultralyd både på antall svangerskapsavbrudd som følge av diagnostisk informasjon, og dødelighet i svangerskapet og nyfødtp perioden. Effekt av tidlig ultralyd på antall svangerskapsavbrudd for ulike funn, vil kunne evalueres med utgangspunkt i data fra Medisinsk fødselsregister. For sammenligning vil det være mulig å utforme studier som før og etter studier slik det er gjort i Danmark. Effekt av et rutinemessig tilbud om tidlig ultralyd på fosterets dødelighet i svangerskap og nyfødtp perioden for andre årsaker, vil kreve en sammenlignende studie med svært mange deltagere.
- Det er relevant med studier som undersøker betydningen av tidlig ultralyd for alvorlighet av en tilstand eller komplikasjoner knyttet til utvikling av tilstanden. For tilstander der diagnose i svangerskapet har betydning for behandlingsvalg i svangerskapet, oppfølging i svangerskapet eller for å planlegge forløsningstidspunkt. Om og hvordan slike studier kan knyttes opp mot informasjon i registre bør undersøkes.

Mors helse:

- Det har særlig vært fremmet behov for å vurdere psykisk helse under svangerskapet og nyfødtp perioden. For å kunne svare på dette, er det behov for studier som vurderer mors psykiske helse som følge av tidlig ultralyd, knyttet til de valg og situasjoner som oppstår i løpet av svangerskap og nyfødtp perioden. Sammenlignende studier er aktuelle, men det er behov for å avklare hvilke utfall som vil være av betydning og hvordan disse best mulig kan belyses (hvilke måleinstrument). Dette spørsmålet trenger ikke nødvendigvis være knyttet opp mot et rutinemessig tilbud, det kan derfor være behov for en systematisk gjennomgang av forskning som har sett på dette for risikogrupper.
- Også betydningen av tidlig informasjon for gravide som bærer ikke-levedyktig foster har vært fremmet. Hvorvidt slik tidlig informasjon oppfattes som bedre for den gravide, kan evalueres i en studie som sammenligner tidlig og sen ultralyd. Dette er også et spørsmål som ikke nødvendigvis trenger å knyttes opp mot et rutinemessig tilbud, og det kan være behov for en systematisk gjennomgang av forskning som har sett på dette for risikogrupper.

For spørsmål om diagnostisk nøyaktighet har vi identifisert følgende kunnskapshull:

- Det er behov for studier av diagnostisk nøyaktighet for alvorlige avvik med bruk av en standardisert protokoll og referanse. Dette kan kombineres med et randomisert og sammenlignende design.

Sammenlignende studier er nødvendige for å kunne vurdere effekt av et tiltak. Ideelt sett er det behov for en randomisert kontrollert studie med rekruttering av ett stort antall gravide. En slik studie kan evaluere både diagnostisk nytte og helseeffekter av et tilbud om tidlig ultralyd til alle som tillegg til ultralyd i uke 18, sammenlignet med ultralyd i uke 18 alene (ny strategi sammenlignet med eksisterende strategi). For å svare på dette bør studien omfatte en ikke-selektert populasjon av gravide. En slik studie vil kunne besvare spørsmål om effekt som følge av diagnostisk informasjon gitt ved et tilbud om tidlig ultralyd og omfatte direkte helsesrelaterte utfall. Resultatene vil kunne belyse om det er ulikeheter med hensyn til hvor mange som får diagnostisk oppfølging og behandling, og om tilbudet har en direkte effekt for helsen til mor, foster, eller barn. Fordi mer enn 50 % av gravide allerede gjennomfører en tidlig ultralydundersøkelse, vil imidlertid utfall relatert til en helsemessig gevinst være vanskelige å tolke. Mange av utfallene relatert til en helsemessig effekt er svært sjeldne og vanskelig å vurdere på bakgrunn av randomiserte kontrollerte studier. Observasjonelle studier er derfor et aktuelt design, for eksempel gjennom Medisinsk fødselsregister. Studien vil på lik linje med et tilbud om tidlig ultralyd være etisk utfordrende.

Ut over dette, ser vi at det mangler norske data på antall tvillinger med felles morkake, og antall som utvikler TTS i løpet av svangerskapet. Slik informasjon vil kunne innhentes gjennom registrering av tvillinggraviditeter i en database.

Vi har ikke belyst forskningsspørsmål relatert til informasjon og informerte valg. Det kan være behov for å oppsummere slik forskning og eventuelt å utføre slik forskning.

Vi ser også et behov for innsamling av ytterligere informasjon nødvendig for å beregne kostnader ved å etablere et tilbud om tidlig ultralyd. Det kan også være et behov for å kartlegge ønsket til de gravide.

Referanser

Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenatal Diagnosis* 2008;28(1):28-35.

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.

Bilardo CM, Pajkrt E, de G, I, Mol BW, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11(6):401-6.

Blazer S, Zimmer EZ, Gover A, Bronshtein M. Fetal omphalocele detected early in pregnancy: Associated anomalies and outcomes. *Radiology* 2004; 232(1): 191-195.

Boyd PA, DeVigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H, et al. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008;115(6):689-96.

Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, Martin MA. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technology Assessment* 2000; Vol. 4: No. 16.

Bussieres L, Rozenberg P, Bault JP, Ville Y. [First trimester Down syndrome screening program using nuchal translucency and maternal serum markers: the Echo PAPP-A.78 study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;33(1 Suppl):S61-S66.

Cairns JA, Shackley PM. The Contribution of Economics to Screening in Health Care. *Eur J Public Health* 1992;2(2):105-12.

Carroll SG, Soothill PW, Abdel-Fattah SA, Porter H, Montague I, Kyle PM. Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10-14 weeks of gestation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2002;109(2):182-6.

Chen M, Lam YH, Lee CP, Tang M. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities at 12 to 14 weeks in Hong Kong. *Prenat Diagn* 2004; 24(2): 92-97.

Chen M, Leung TY, Sahota DS, Fung TY, Chan LW, Law LW, et al. Ultrasound screening for fetal structural abnormalities performed by trained midwives in the second trimester in a low-risk population--an appraisal. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2009;88(6):713-9.

Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: Impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(2): 392-399. (+ Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329(12): 821-827.)

Crowther CA, Kornman L, O'Callaghan S, George K, Furness M, Willson K. Is an ultrasound assessment of gestational age at the first antenatal visit of value? A randomised clinical trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999;106(12):1273-9.

Dimitrova V, Markov D, Chernev T, Karag'ozova Z, Mazneikova V, Andonova S, et al. [Ultrasound screening for Down syndrome and other chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency measurement between 11-14 weeks of gestation]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2005;44(1):32-7.

Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:349-64.

Donaldson C. Using economics to assess the place of screening. *J Med Screen* 1994;1(2):124-8.

Ekelund CK, Jorgensen FS, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 2008;337:a2547.

Ekelund CK, Petersen OB, Skibsted L, Kjaergaard S, Vogel I, Tabor A. First-trimester screening for trisomy 21 in Denmark: implications for detection and birth rates of trisomy 18 and trisomy 13. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38(2):140-4.

El Kateb A , Ville Y. Perinatal mortality of TTTS can reach 80-100% if left untreated" Update on twin-to-twin transfusion syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Vol. 22, No. 1, pp. 63-75, 2008. 2008.

Eurocat 2010 (Informasjonen i dokumentet er fra November 2009).

<http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Prenatal-Screening-Policies.pdf>.

Fowlkes JB. American Institute of ultrasound in medicine consensus report on potential bioeffects of diagnostic ultrasound: Executive summary. Journal of Diagnostic Medical Sonography 2008;27(1):3-13.

Garne E. Congenital heart defects -- occurrence, surgery and prognosis in a Danish County. Scand Cardiovasc J 2004;38(6):357-62.

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.

Georgsson OS, Waldenstrom U. Effect of first-trimester ultrasound screening for Down syndrome on maternal-fetal attachment - A randomized controlled trial. Sexual and Reproductive Healthcare 2010;1(3):85-90.

Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez JM, Fernandez S, Borrell A. First trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;

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.

Helsedirektoratet IS-1897 2011 Evaluering av bioteknologiloven. Status og utvikling på fagområdene som reguleres av loven.,
<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner>

Helsedirektoratet. Fosterdiagnostikk. Rapport for virksomhetsåret 2009
http://www.helsedirektoratet.no/bio_genteknologi/fosterdiagnostikk__rapport_for_virksomhets_ret_2009_706014. 2011.

Helsedirektoratet. IS-1496-2008 Håndbok for abortnemndarbeid
<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner>

Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2011
<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner>

IQWiG 2008. Ultraschallscreening in der Schwangerschaft: Testgüte hinsichtlich der Entdeckungsrate fetaler Anomalien. 2008;31:1-241. <http://www.iqwig.de>

IQWiG 2011 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aufklärung, Einwilligung und ärztliche Beratung zum Ultraschallscreening in der Schwangerschaft Berichtsplan Po8-01 version 1 <http://www.iqwig.de>

Iversen HH, Holmboe O, Kjøllesdal JG Kvinner og partners erfaringer fra svangerskaps-, fødsels- og barselomsorgen. Resultater fra en pilotundersøkelse. Notat fra Kunnskapssentere 2011. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2011. <http://Kunnskapssenteret.no>

Jeppesen E. Omtale av Cochrane-oversikt 2010 Oppdatering av oversikt gir ingen nye funn angående rutinemessig ultralydundersøkelse tidlig i svangerskapet Kunnskapssenteret <http://www.kunnskapssenteret.no>

Jørgensen FS, Valentin L, Salvesen KA, Jørgensen C, Jensen FR, Bang J et al. MULTISCAN: A Scandinavian multicenter second trimester obstetric ultrasound and serum screening study. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78(6): 501-510.

Kaasen A, Tuveng J, Heiberg A, Scott H, Haugen G. Correlation between prenatal ultrasound and autopsy findings: A study of second-trimester abortions. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;28(7):925-33.

Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. Human Reproduction 2008;23(9):1968-75.

Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2008;31(6):618-24.

Lee YM, Cleary-Goldman J, Thaker HM, Simpson LL. Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2006;195(3):863-7.

- Leung TY, Chan LW, Law LW, Sahota DS, Fung TY, Leung TN, et al. First trimester combined screening for Trisomy 21 in Hong Kong: Outcome of the first 10,000 cases. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2009;22(4):300-4.
- Lutfi S, Allen VA, Fahey J, O'Connell CM, Vincer MJ, Twin-Twin Transfusion Syndrome: A Population- Based Study *Obstet Gynecol* 2004;104:1289-97. 2012.
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353(19):2001-11.
- Marteau TM, Dormandy E. Facilitating informed choice in prenatal testing: how well are we doing? *Am J Med Genet* 2001;106(3):185-90.
- Menon DK. A retrospective study of the accuracy of sonographic chorionicity determination in twin pregnancies. *Twin Research and Human Genetics: the Official Journal of the International Society for Twin Studies* 2005;8(3):259-61.
- Nakling J, Backe B. Routine ultrasound screening and detection of congenital anomalies outside a university setting. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(11): 1042-1048.
- Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3. reviderte utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2011. <http://www.kunnskapssenteret.no>
- NICE 2008. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman: NICE March 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11947/40145/40145.pdf>
- NICE 2011 Guideline National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Multiple pregnancy National guideline CG129. 2011. <http://www.nice.org.uk>
- Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(3):221-6.
- 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.

Norderhaug IN. Norderhaug IN, Lauvrak V, Reinart LM, Jeppesen E, Juvet L. Tidlig ultralyd for påvisning av hjertefeil. Notat 2011. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2011. <http://www.kunnskapssenteret.no>

Norsk gynekologisk forening. Veileder i fødselshjelp <http://www.legeforeningen.no/id/131068.o>. 2011.

O'Callaghan SP, Giles WB, Raymond SP, McDougall V, Morris K, Boyd J. First trimester ultrasound with nuchal translucency measurement for Down syndrome risk estimation using software developed by the Fetal Medicine Foundation, United Kingdom--the first 2000 examinations in Newcastle, New South Wales, Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40(3):292-5.

O'Donoghue K, Cartwright E, Galea P, Fisk NM. Stage I twin-twin transfusion syndrome: rates of progression and regression in relation to outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(7):958-64.

Offerdal K, Blaas HG, Eik-Nes SH. Prenatal detection of trisomy 21 by second-trimester ultrasound examination and maternal age in a non-selected population of 49 314 births in Norway. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2008;32(4):493-500.

Okun N, Summers AM, Hoffman B, Huang T, Winsor E, Chitayat D, et al. Prospective experience with integrated prenatal screening and first trimester combined screening for trisomy 21 in a large Canadian urban center. *Prenatal Diagnosis* 2008;28(11):987-92.

Oldenburg A, Rode L, Bodker B, Ersbak V, Holmskov A, Jorgensen FS, et al. Influence of chorionicity on perinatal outcome in a large cohort of Danish twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(1):69-74.

Pajkrt E, van Lith JM, Mol BW, Bleker OP, Bilaro CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(3):163-9.

Perduco. Bioteknologiloven Undersøkelse om holdninger til etiske problemstillinger på oppdrag av Helsedirektoratet. 2010. www.helsedirektoratet.no

Reinart LM, Smedslund G, Fretheim A, Hofmann, B, Thürmer H. Rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet. Rapport Nr 11 2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten <http://www.kunnskapssenteret.no>

Rissanen A, Niemimaa M, Suonpaa M, Ryyanen M, Heinonen S. First trimester down's syndrome screening shows high detection rate for trisomy 21, but poor performance in structural abnormalities - Regional outcome Results. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2007;22(1):45-50.

Ritchie K, Bradbury I, Slattery J, Wright D, Iqbal K, Penney G. Economic modelling of antenatal screening and ultrasound scanning programmes for identification of fetal abnormalities. *BJOG* 2005;112(7):866-74.

Roberts Devender: Neilson James P: Kilby Mark: Gates Simon. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2008 Issue 1 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD002073.pub2. 2008.

Romosán G, Henriksson E, Rylander A, Valentin L. Diagnostic performance of routine ultrasound screening for fetal abnormalities in an unselected Swedish population in 2000-2005. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009;34(5):526-33.

Rozenberg P, Bussières L, Chevret S, Bernard JP, Malagrida L, Cuckle H, et al. Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second-trimester ultrasound examination in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(5):1379-87.

Saltvedt S, Almström 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.

Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation - A randomised controlled trial in 39 572 pregnancies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006;113(6):664-74.

Salvesen KÅ. Ultrasound in pregnancy and non-right handedness: meta-analysis of randomized trials *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 267–271 Published online 15 July 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.9055. 2011.

Schaelike M, Kossakiewicz M, Kossakiewicz A, Schild RL. Examination of a first-trimester Down syndrome screening concept on a mix of 11,107 high- and low-risk patients at a private center for prenatal medicine in Germany. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2009;144(2):140-5.

Schwarzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. Br J Obstet Gynaecol 1999;106(10):1029-34.

Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. First trimester diagnosis of monoamniotic twin pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;16(3):223-5.

Skupski DW, Newman S, Edersheim T, Hutson JM, Udom-Rice I, Chervenak FA et al. The impact of routine obstetric ultrasonographic screening in a low-risk population. Am J Obstet Gynecol 1996; 175(5): 1142-1145. 2012.

Sosial og helsedirektoratet IS-1179/2005. Retningslinjer for svangerskapsomsorgen (http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale_faglige_retningslinjer/retningslinjer_for_svangerskapsomsorgen_19103).

Sosial- og helsedirektoratet IS-1228/2002. Informasjon om ultralydundersøkelse i svangerskapet, http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00002/IS-1228_2657a.pdf

Sosial- og helsedirektoratet IS-23/2004. Bruk av ultralyd i den alminnelige svangerskapsomsorgen og i forbindelse med fosterdiagnostikk http://www.helsedirektoratet.no/gravid/publikasjoner/veiledende_retningslinjer_for_bruk_av_ultralyd_i_svangerskapet_2714

Sosial- og helsedirektoratet ISIS-1313/2006. Informasjon til gravide om fosterdiagnostikk. 2006. Sosial og Helsedirektoratet. <http://www.helsedirektoratet.no/gravid/publikasjoner>

Sosial og Helsedirektoratet IS1243. 2005. Er du Gravid -Informasjon om svangerskapsomsorgen. Sosial og Helsedirektoratet. <http://www.helsedirektoratet.no/gravid/publikasjoner>

SOCIAL- OCH HÄLSOVÅRDSMINISTERIET. Finland http://www.stm.fi/sv/social_och_halsotjanster/halsotjanster/primarvard/screeningar%22

Socialstyrelsen.Sverige. Fosterskador och kromosomavvikelser 2009 (<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2010/2010-11-16>).

Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I, Antsaklis P, Papantoniou N, Mesogitis S et al. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(2): 393-396. (+ Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, Antsaklis P, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11-14-week ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(7): 730-734)

Stenhouse E, Hardwick C, Maharaj S, Webb J, Kelly T, Mackenzie FM. Chorionicity determination in twin pregnancies: how accurate are we? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2002;19(4):350-2.

Sundhedsstyrelsen. Danmark Sundhedsstyrelsens anbefalinger for svangreomsorgen - 2009
<http://www.sundhedsstyrelsen.dk/Sundhed%20og%20forebyggelse/Graviditet/Anbefalinger%20om%20svangreomsorg.aspx>

Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenatal Diagnosis* 2011;31(1):90-102.

Thilaganathan B, Sairam S, Michailidis G, Wathen NC. First trimester nuchal translucency: effective routine screening for Down's syndrome. *Br J Radiol* 1999;72(862):946-8.

von Kaisenberg CS, Fritzer E, Kuhling H, Jonat W. Fetal transabdominal biometry at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(6):564-74."

Wald NJ, 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). *Health Technol Assess* 2003;7(11).

Westwood ME, Whiting PF, Kleijnen J. How does study quality affect the results of a diagnostic meta-analysis? *BMC Med Res Methodol* 2005;5:20.

Whitworth M, Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(4):CD007058.

Wojdemann KR, Shalmi AC, Christiansen M, Larsen SO, Sundberg K, Brocks V, et al. Improved first-trimester Down syndrome screening performance by lowering the false-positive rate: a prospective study of 9941 low-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(3):227-33.

Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(6):649-51.

Vedlegg

Vedlegg 1 Diagnostisk nøyaktighet

Studier av diagnostisk nøyaktighet sier noe om en test eller undersøkelses evne til å skille mellom "friske" og "syke" relativt til en referansetest. Utfallsmål er sensitivitet og spesifisitet for en konkret diagnose eller tilstand. Sensitivitet angir testmetodens evne til å finne sykdom. Spesifisitet angir testmetodens evne til å utelukke sykdom.

Ideelt sett er diagnostisk nøyaktighet uavhengig av forekomst av sykdom, men særlig for undersøkelser som innebærer subjektive vurderinger er det forventet at forekomst påvirker treffsikkerheten. Studier av diagnostisk nøyaktighet gir ikke data for å fastslå om en undersøkelse har en helsemessig effekt, men kan gi data for hvor mange som vil få et gitt utfall når undersøkelsen gis til en gitt befolkning.

Beregning

Studier av diagnostisk nøyaktighet forutsetter at alle individer undersøkes både med testen som skal vurderes og en referansetest som ofte betegnes som gullstandard. Individer vurderes å ha tilstanden (være syke) dersom en referansetest er positiv (gir diagnosen). Individer vurderes å ikke ha tilstanden (være friske) dersom referansetesten er negativ (ikke gir diagnosen).

		REFERANSETEST		
		+	-	
TEST	+	a	b	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 (referansetest positive)

$b + d$ = alle som ikke har sykdommen (referansetest negative)

Sensitivitet	$a/(a+c)$
Spesifisitet	$d/(b+d)$
Prevalens (foekomst)	$(a+c)/(a+b+c+d)$

Sensitivitet = $a / a + c$

Sensitivitet er andelen av individer med sykdommen (gitt av referansen) som tester positivt. 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.

100 % sensitivitet (1) : fullstendig overlapp mellom testen og referanse

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. 100 % spesifisitet (1): fullstendig overlapp mellom testen og referanse

Deteksjonsrate og kan være synonymt med sensitivitet, men brukes gjerne når ikke diagnostisk nøyaktighet er beregnet basert på observerte verider som vist over .

Falskpositivetsrate kan være 100 % - spesifisitet i prosent (1- spesifisitet).

Antall individer som ikke ga et brukbart testresultat med enten testen under evaluering og/eller referansen bør være oppgitt og det bør være beskrevet hvordan disse er håndtert i beregningen.

Vi har vurdert kvalitet av studier om diagnostisk nøyaktighet vha sjekklisten QUA-DAS (se vedlegg 4).

Vedlegg 2 Søkestrategier

2.1 Søk 1 og 2

Søk 1 og 2 omfatter effekt (spørsmål 3), strukturelle avvik (spørsmål 5) og diagnostisk nøyaktighet trisomi (spørsmål 6)

(The search strategy contains a misspelling of antenatal which was detected: researching 03.07.2011 with correct spelling gave 27 unique additional titles to search 1 and 2 combined, not shown).

Hege Sletsjøe

Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to June Week 3 2011>

Antall treff: 573

Dato: 27.06.2011

Search Strategy:

-
- 1 Nuchal Translucency Measurement/ (620)
 - 2 (nuchal adj2 (translucenc* or fold or index)).tw. (1465)
 - 3 ((measure* or screening*) adj5 nuchal transluc*).tw. (645)
 - 4 1 or 2 or 3 (1579)
 - 5 limit 4 to yr="2007 -Current" (526)
 - 6 2007*.dp,ed,dc,yr. (919219)
 - 7 2008*.dp,ed,dc,yr. (942162)
 - 8 2009*.dp,ed,dc,yr. (942374)
 - 9 2010*.dp,ed,dc,yr. (1040208)
 - 10 2011*.dp,ed,dc,yr. (355949)
 - 11 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (3345007)
 - 12 4 and 11 (573)
 - 13 5 or 12 (573)

Database: Embase <1980 to 2011 Week 25>

Antall treff: 843

Dato: 27.06.2011

Search Strategy:

-
- 1 exp nuchal translucency measurement/ (926)

- 2 (nuchal adj2 (translucenc* or fold or index)).tw. (1746)
- 3 ((measure* or screening*) adj5 nuchal transluc*).tw. (760)
- 4 1 or 2 or 3 (1998)
- 5 limit 4 to yr="2007 -Current" (823)
- 6 2007*.yr,dp,em. (916849)
- 7 2008*.yr,dp,em. (984459)
- 8 2009*.yr,dp,em. (1214460)
- 9 2010*.yr,dp,em. (1353594)
- 10 2011*.yr,dp,em. (587944)
- 11 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (4249529)
- 12 4 and 11 (843)

Cochrane Library

Antall treff: 4

Dato: 27.06.2011

- #1 MeSH descriptor Nuchal Translucency Measurement explode all trees 14
- #2 (nuchal NEAR/2 translucenc*):ti,ab 23
- #3 (nuchal NEAR/2 index):ti,ab 0
- #4 (nuchal NEAR/2 fold*):ti,ab 1
- #5 (nuchal NEAR/5 measure*):ti,ab 15
- #6 (nuchal NEAR/5 screening):ti,ab 11
- #7 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6), from 2007 to 2011 4

SØK 2: Hege Sletsjøe

Database: Ovid MEDLINE(R) <1948 to June Week 4 2011>

Search Strategy: 30.06.2011

-
- 1 exp pregnancy/ (655418)
 - 2 exp pregnancy trimesters/ (28781)
 - 3 (Pregnan* or trimester* or trimenon or fetal or fetus or prenatal or natal or atenatal or gravidit* or gestation or child bearing or childbearing).tw. (492117)
 - 4 or/1-3 (806465)
 - 5 exp "congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities"/ (858107)
 - 6 exp chromosome aberrations/ (122750)
 - 7 exp Heart Defects, Congenital/ (107235)
 - 8 exp Heart Diseases/ (788593)
 - 9 exp fetal diseases/ (52929)

- 10 (disorder* or disease* or abnormal* or malformat* or defect* or deform*).tw.
(2921910)
- 11 aneuploid*.tw. (13730)
- 12 (down adj syndrom*).tw. (8101)
- 13 downs.tw. (8020)
- 14 mongolism.tw. (798)
- 15 (trisomy or trisomies).tw. (13439)
- 16 (heart adj2 (defect* or disease* or disorder* or deform* or abnormal* or malformat*
or failure or distress)).tw. (188486)
- 17 cardiac*.tw. (356781)
- 18 or/5-17 (4110592)
- 19 ultrasonography/ (59059)
- 20 exp Ultrasonography, Prenatal/ (21691)
- 21 exp Ultrasonography, Doppler/ (47728)
- 22 (ultrason* or ultrasound* or echogram* or sonogram* or echogenic* or echocar-
dio*).tw. (278601)
- 23 or/19-22 (327871)
- 24 4 and 18 and 23 (29049)
- 25 exp mass screening/ (86251)
- 26 exp "sensitivity and specificity"/ (335187)
- 27 screen*.tw. (347032)
- 28 routine*.tw. (198312)
- 29 or/25-28 (844002)
- 30 24 and 29 (6237)
- 31 limit 24 to "diagnosis (best balance of sensitivity and specificity)" (3754)
- 32 30 or 31 (7192)
- 33 limit 32 to yr="2007 -Current" (1642)

Database: Embase <1980 to 2011 Week 25>

Search Strategy: 30.06.2011

-
- 1 exp pregnancy/ (496703)
 - 2 (Pregnan* or trimester* or trimenon or fetal or fetus or prenatal or natal or atenatal or
gravidit* or gestation or child bearing or childbearing).tw. (540246)
 - 3 or/1-2 (754784)
 - 4 newborn disease/ (25829)
 - 5 exp fetus disease/ (65014)
 - 6 exp congenital disorder/ (690255)
 - 7 exp chromosome aberration/ (126995)
 - 8 exp heart disease/ (1017264)

- 9 (disorder* or disease* or abnormal* or malformat* or defect* or deform*).tw.
(3437306)
- 10 aneuploid*.tw. (15140)
- 11 (down adj syndrom*).tw. (9575)
- 12 downs.tw. (8581)
- 13 mongolism.tw. (740)
- 14 (trisomy or trisomies).tw. (14558)
- 15 (heart adj2 (defect* or disease* or disorder* or deform* or abnormal* or malformat*
or failure or distress)).tw. (231007)
- 16 cardiac*.tw. (417850)
- 17 or/4-16 (4729883)
- 18 exp fetus echography/ (11161)
- 19 doppler echography/ (23917)
- 20 (ultrason* or ultrasound* or echogram* or sonogram* or echogenic* or echocar-
dio*).tw. (350114)
- 21 echography/ (182309)
- 22 or/18-21 (447708)
- 23 3 and 17 and 22 (32533)
- 24 exp mass screening/ (118291)
- 25 exp "sensitivity and specificity"/ (136465)
- 26 screen*.tw. (417240)
- 27 routine*.tw. (241243)
- 28 or/24-27 (789521)
- 29 23 and 28 (6611)
- 30 limit 23 to "diagnosis (best balance of sensitivity and specificity)" (5608)
- 31 29 or 30 (10096)
- 32 limit 31 to yr="2007 -Current" (2934)

Cochrane Library

Dato: 30.06.2011

Antall treff: 82

#1 MeSH descriptor Pregnancy explode all trees 5525

#2 MeSH descriptor Pregnancy Trimesters explode all trees 1269

#3 (Pregnan* or trimester* or trimenon or fetal or fetus or prenatal or natal or gravidit* or
atenatal or gestation or child bearing or childbearing):ti,ab 16757

#4 (#1 OR #2 OR #3) 18618

#5 MeSH descriptor Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities ex-
plode all trees 11548

#6 MeSH descriptor Chromosome Aberrations explode all trees 375

#7 MeSH descriptor Heart Defects, Congenital explode all trees 1238

#8 MeSH descriptor Heart Diseases explode all trees 32065

#9 (disorder* or disease* or abnormal* or malformat* or defect* or deform*):ti,ab 109549

#10 aneuploid*:ti,ab 134
 #11 (down NEXT syndrom*):ti,ab 190
 #12 (downs or mongolism*):ti,ab 3275
 #13 (trisomy or trisomies):ti,ab 49
 #14 (heart NEAR/2 (defect* or disease* or disorder* or deform* or abnormal* or malformat* or failure or distress)):ti,ab 13650
 #15 cardiac*:ti,ab 19534
 #16 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15) 151455
 #17 MeSH descriptor Ultrasonography, this term only 772
 #18 MeSH descriptor Ultrasonography, Prenatal explode all trees 436
 #19 MeSH descriptor Ultrasonography, Doppler explode all trees 2158
 #20 (ultrason* or ultrasound* or echogram* or sonogram* or echogenic* or echocardi*):ti,ab 13457
 #21 (#17 OR #18 OR #19 OR #20) 14682
#22 (#4 AND #16 AND #21) 442
 #23 MeSH descriptor Mass Screening explode all trees 4434
 #24 MeSH descriptor Sensitivity and Specificity explode all trees 13305
 #25 (screen* or routine*):ti,ab 25990
 #26 (#23 OR #24 OR #25) 38294
 #27 (#22 AND #26) 184
 #28 (#27), from 2007 to 2011 23
#29 (#22), from 2007 to 2011 82

2.2 Søk 3 og 4

SØK 3 og 4 dekker diagnostisk nøyaktighet og effekt av screening med ultralyd for antall morkaker

Søk: Marita Heintz

Database: Ovid MEDLINE(R) 1948 to June Week 4 2011

Dato: 5.8.2011

Antall treff: 493

1	Ultrasonography/	59059
2	exp Ultrasonography, Prenatal/	21691
3	(Ultrason* or ultrasound* or Echogram* or Sonogram* or Echogenic* or Echocardio*).tw.	278601
4	or/1-3	309681
5	exp Pregnancy, Multiple/	25792
6	(Chorionicity or Twin? or Monochorio* or Dichorio*).tw.	34115
7	Fetofetal Transfusion/	1324

8	((twin or Fetal or Fetofetal) adj "transfusion syndrome") or "twin to twin transfusion" or "Twin Oligohydramnios-Polyhydramnios Sequence").tw.	1161
9	or/5-8	42465
10	4 and 9	3874
11	limit 10 to yr="1994 -Current"	2522
12	limit 11 to "diagnosis (best balance of sensitivity and specificity)"	285
13	exp mass screening/	86251
14	exp "sensitivity and specificity"/	335187
15	screen*.tw.	347032
16	routine*.tw.	198312
17	or/13-16	844002
18	11 and 17	426
19	12 or 18	493

Database: Embase 1980 to 2011 Week 26

Dato: 5.8.2011

Antall treff: 779

1	exp fetus echography/	11180
2	Echography/	182552
3	(Ultrason* or ultrasound* or Echogram* or Sonogram* or Echogenic* or Echocardio*).tw.	350685
4	or/1-3	436078
5	exp multiple pregnancy/	14008
6	exp twins/	26241
7	(Chorionicity or Twin? or Monochorio* or Dichorio*).tw.	38099
8	twin twin transfusion syndrome/	1003
9	((twin or Fetal or Fetofetal) adj "transfusion syndrome") or "twin to twin transfusion" or "Twin Oligohydramnios-Polyhydramnios Sequence").tw.	1371
10	or/5-9	50542
11	4 and 10	4682
12	limit 11 to yr="1994 -Current"	3446
13	limit 12 to "diagnosis (best balance of sensitivity and specificity)"	427

14	exp mass screening/	118513
15	exp "sensitivity and specificity"/	136808
16	screen*.tw.	418442
17	routine*.tw.	241737
18	or/14-17	791512
19	12 and 18	496
20	13 or 19	779

Database: The Cochrane Library 2011, Issue 2, Other Reviews, Clinical Trials, Methods Studies, Technology Assessments og Economic Evaluations

Dato: 5.8.2011

Antall treff: 41 (Cochrane Reviews: 3, Other Reviews: 2, Clinical Trials: 35, Methods Studies: 0, Technology Assessments: 0, Economic Evaluations: 1)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Ultrasonography, this term only	772
#2	MeSH descriptor Ultrasonography, Prenatal explode all trees	436
#3	(Ultrason* or ultrasound* or Echogram* or Sonogram* or Echogenic* or Echocardio*):ti,ab	13457
#4	(#1 OR #2 OR #3)	13839
#5	MeSH descriptor Pregnancy, Multiple explode all trees	290
#6	(Chorionicity or Twin? or Monochorio* or Dichorio*):ti,ab	197
#7	MeSH descriptor Fetofetal Transfusion, this term only	19
#8	((((twin or Fetal or Fetofetal) NEXT "transfusion syndrome") or "twin to twin transfusion" or "Twin Oligohydramnios-Polyhydramnios Sequence"):ti,ab	28

Vedlegg 3 Inkluderte systematiske oversikter

3.1 Inkluderte oversikter for for å besvare spørsmål om effekt og sikkerhet (spørsmål 3), diganostisk nøyaktighet strukturelle avvik (spørsmål 5) og diagnostisk nøyaktighet trisomi (spørsmål 6). Ingen systematiske oversikter ble funnet om felles morkake (spørsmål 4)

Referanse	Kilde	Spørsmål
1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011. Aufklärung, Einwilligung und ärztliche Beratung zum Ultraschallscreening in der Schwangerschaft. Berichtsplan P08-01 version 1. http://www.iqwig.de	Håndsök	3
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008. Ultraschallscreening in der Schwangerschaft: Testgüte hinsichtlich der Entdeckungsrate fetaler Anomalien.;31:1-241. http://www.iqwig.de	Norderhaug 2011	5 og 6
3. 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. http://www.sbu.se	Reinar 2008	3,4,5 og 6
4. Norderhaug IN. Norderhaug IN, Lauvrak V, Reinar LM, Jeppesen E, Juvet L. Tidlig ultralyd for påvisning av hjertefeil. Notat 2011. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2011. http://www.nokc.no/	Utgangspunkt	
5. Reinar LM, Smedslund G, Fretheim A, Hofmann, B, Thürmer H. Rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet. Rapport Nr 11 2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008. http://www.nokc.no/	Utgangspunkt	3,4,5 og 6 + etikk
6. Salvesen KÅ. Ultrasound in pregnancy and non-right handedness: meta-analysis of randomized trials Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38: 267–271 Published online 15 July 2011 in Wiley Online Library	Fra fagpanel	3 sikkerhet

(wileyonlinelibrary.com). DOI:
10.1002/uog.9055. 2011.

- | | | | |
|----|---|---------------------|----------------|
| 7. | Torloni MR, Vedmedovska N, Merialdi M, Betran AP, Allen T, Gonzalez R, et al. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2009;33(5):599-608. | Oppdateringssøk 1+2 | 3
sikkerhet |
| 8. | Whitworth M, Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2010;(4):CD007058. | Oppdateringssøk 1+2 | 3 |

3.2 Beskrivelse av inkluderte oversikter

Referanse	Type rapport	Inklusjonskriterier brukt av den inkluderte systematiske oversikten	Siste søk	Kvalitet*
Nilsson 2006	<p>Svensk rapport fra SBU (eng Swedish Council on Health Technology Assessment)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12 frittstående systematiske oversikter om forskningsbasert kunnskap med hensyn til tidlig fosterdiagnostikk* - 1 systematisk oversikt om systematiske oversikter med oppdateringssøk relatert til kunnskapsgrunlaget for sikkerhet av ultralydundersøkelser - Vurdering av et utvalg helseøkonomiske studier - Systematisk oversikt om etiske, sosiale og psykiske aspekter - Systematisk oversikt om kvalitetssikring av ultralydundersøkelser - Beskrivelse av svensk praksis - Konsekvensanalyse av tenkbare endringer - Beskrivelse av samfunnsperspektivet 	<p>Populasjon: Gravide i første og andre trimester</p> <p>Tiltak: spesifisert for hvert kapitel</p> <p>Utfall: spesifisert for hvert kapitel</p> <p>Kontrollgruppe og/eller referansetest: Ingen overordnede krav til kontrollgruppe eller referansetest ulike krav i underkapitlene.</p> <p>Studiedesign: systematiske oversikter og primærstudier av typen randomiserte kontrollerte studier, andre studier med kontrollgrupper og studier med oppgitte referanser for sammenligning av diagnostiske utfall. Unntaksvis ble pasientserier inkludert</p> <p>Vi har inkludert følgende kapitler:</p> <p>Kapitel 3.1.1 Måling av nakkeoppklaring for kromosomavvik Kapitel 3.1.6 Kombinert test i første trimester</p> <p>Tiltak: NT i uke 10-14 og KUB i uke 10-14</p> <p>Utfall: Sensitivitet og falske positive mht kromosomavvik og Downs syndrom</p> <p>Kapitel 3.2.1 Ultralyd for bedømmelse av medfødte strukturelle misdannelser</p> <p>Tiltak: Ultralyd i ca uke 11-14 og/eller uke ca 18-22</p> <p>Utfall: Sensitivitet og falske positive mht misdannelser, prognosen for barnet ved at diagnosen stilles før fødsel</p>	Feb 2006	Høy

	(brukere/berørte)			
	*Tidlig fosterdiagnostikk ble definert som diagnostikk utført i første og andre trimester			
Reinar 2008 (ref)	Norsk rapport fra Kunnskapssenteret - Systematisk oversikt om systematiske oversikter med oppdateringssøk. Bygger i stor grad på SBU rapporten fra 2006. - Vurdering av etiske utfordringer	Populasjon: Gravide Tiltak: Rutinemessige undersøkelser i uke 11-13, 17-19 eller 32- 34. Kontrollgruppe/referansetest: Ingen spesifiserte krav Utfall: Kliniske utfall mor, prognose barn og diagnostiske utfall Inkludert studiedesign: Systematiske oversikter Studier med en kontrollgruppe eller studier som rapporterer diagnostiske utfall	Nov 2007	Høy
IQWIG 2008	Tysk rapport fra IQWIG - Systematisk oversikt om forskningsbasert kunnskap om diagnostisk nøyaktighet av ultralyd med nakkeoppklaring	Populasjon: Ikke-selektert populasjon av gravide Referansetest: karyotyping, autopsi og/eller diagnose ved fødsel Tiltak: Rutinemessige ultralydundersøkelser med måling av nakkeoppklaring i første trimester, ultralydundersøkelser med i forhold til sjekklister i andre og tredje trimester. Utfall: Diagnostisk nøyaktighet for påvisning av misdannelser i første. Inkludert studiedesign: Studier av diagnostisk nøyaktighet	Feb 2008	Høy
Salvesen 2011	Systematisk oversikt om sikkerhet av ultralyd med hensyn til ikke-høyrehendte	Tiltak: Ultralydundersøkelser i svangerskapet Utfall: ikke-høyrehendte barn Inkludert studiedesign: Randomiserte kontrollerte studier	2011	Middels

Torloni 2009	Rapport fra verdens helseorganisasjon (WHO) - Systematisk oversikt om sikkerhet av ultralydundersøkelser	Tiltak: Ultralydundersøkelser i svangerskapet Utfall: Sikkerhet mor, foster og barn Inkludert studiedesign: Ingen avgrensning	2007	Høy
Norderhaug 2010	Norsk notat fra Kunnskapssenteret om diagnostisk nøyaktighet for påvisning av hjertefeil -Systematisk oversikt om systematiske oversikter med oppdateringssøk	Tiltak: Rutinemessige undersøkelser med måling av nakkeoppklaring i første trimester. Refeansetest: Diagnostisk oppfølging, diagnose ved fødsel Utfall: Diagnostisk nøyaktighet for påvisning av hjertefeil. Inkludert studiedesign: Bygger hovedsaklig på IQWIG 2008	Okt 2010	Høy
Withworth 2010	Oversikt fra Cochrane samarbeidet -Systematisk oversikt om om effekt av ultralydundersøkelser før svangerskapsuke 24	Tiltak: Rutinemessig ultralydundersøkelse før uke 24. Kontrollgruppe: Selektiv ultralyd (fravær av et rutinemessig tilbud før uke 24) Utfall: Spesifiserte kliniske utfall og sikkerhet Inkludert studiedesign: Randomiserte kontrollerte studier (RCTer).	Sept 2009	Høy
IQWIG 2011	Tysk rapport fra IQWIG -Systematisk oversikt om systematiske oversikter om effekt av ultralyd undersøkelser og tiltak for å forbedre psykososiale utfall -Beskrivelse av standarder for informasjon til den gravide - Etske og juridiske vurderinger	Tiltak: Ultralydundersøkelse i svangerskapet og ethvert tiltak for å forbedre psykososiale utfall hos den gravide, partner eller familie i forbindelse med ultralydundersøkelser i svangerskapet Utfall: Pasientrelevante medisinske og psykososiale utfall Inkludert studiedesign: Nye systematiske oversikter om randomiserte kontrollerte studier med søk etter 01.01.2005	Juli 2010	Høy

¹Kvalitet bedømt ved hjelp av sjekklister (se nedenfor)

3.3 Sjekkliste og kvalitetsvurdering inkluderte oversikter

For vurdering av den metodologiske kvaliteten til oversikter som forøvrig oppfylte inklusjonskriteriene ble Kunnskapssenterets sjekkliste for systematiske oversikter brukt. Sjekklisten inneholder 9 punkter som besvares med *Ja*, *Uklart* eller *Nei*

Sjekkliste for systematiske oversikter*		Ja	Uklart	Nei
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?			
Kommentar				
2	Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)			
Kommentar				
3	Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltagere, tiltak, ev. endepunkter)?			
Kommentar				
4	Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
Kommentar				
5	Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?			
Kommentar				
6	Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?			
Kommentar				
7	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			
Kommentar				
8	Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?			
Kommentar				
9	Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?			
Kommentar				
10	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?			
Kommentar				

*Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. www.epoc.cochrane.org

Samlet kvalitetsvurdering

Høy kvalitet Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Middels/moderat kvalitet Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes.

Mangelfull Brukes hvis få eller ingen kriterier i sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan forandres.

Kvalitet av inkluderte oversikter

Oversikt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Kommentar	Vurdering
SBU 2006 (Nilsson 2006)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Søk i et begrenset antall databaser, noe uklare inklusjonskriterier. Noen verdier fra modellingsstudier feilaktig oppgitt som målte verdier av sensitivitet og spesifisitet. Ingen meta-analyser. Svakheterne påvirker ikke konklusjonen	Høy
Kunnskapssenteret 2008 (Reinar 2008)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Noe uklare inklusjonskriterier mht studiedesign. Ingen meta-analyser. Bygger i stor grad på SBU 2006 Svakheterne påvirker ikke konklusjonen	Høy
IQWIG 2008	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ingen meta-analyser	Høy
Salvesen 2011	Nei	Uklar	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	Svakheter i det systematiske søket, men disse påvirker neppe konklusjonen	Middels
Torloni 2009	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Noen meta-analyser	Høy
Norderhaug 2010	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ingen meta-analyser. Bygger i stor grad på IQWIG 2008	Høy
Withworth 2010	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Bare delvis overlappende med våre inklusjonskriterier	Høy
IQWIG 2011	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Bare oversikt over oversikter- ingen oppdateringsøk	Høy

Vedlegg 4 Inkluderte primærstudier

4.1 Inkluderte studier spørsmål om effekt (spørsmål 3), diganostisk nøyaktighet strukturelle avvik (spørsmål 5) og diagnostisk nøyaktighet trisomi (spørsmål 6).

Inkludert studie	Kilde	Spørsmål
1. Abu-Rustum RS, Daou L, Abu-Rustum SE. Role of first-trimester sonography in the diagnosis of aneuploidy and structural fetal anomalies. <i>Journal of Ultrasound in Medicine</i> 2010;29(10):1445-52.	Oppdateringssøk 1+2 ftx*	6
2. Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Champagne C, Frydman R. [Diagnosis of trisomy 21: nuchal translucency and/or serum markers?]. <i>Gynecol Obstet Fertil</i> 2001;29(9):599-604.	SBU 2006 (Nillson 2006)	6
3. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. <i>Prenatal Diagnosis</i> 2008;28(1):28-35. (Oppfølging av: Hadlow NC, Hewitt BG, Dickinson JE, Jacoby P, Bower C. Community-based screening for Down's Syndrome in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry. <i>BJOG</i> 2005;112(11):1561-4.)	Oppdateringssøk 1+2 ftx	6
4. 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]. <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> 2004;190(4):1077-81.	Kunnskapssenteret 2008 (Reinar 2008) ftx	3
5. Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. 2. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> 1995;102(5):386-8.	IQWIG 2008	6
6. Bilardo CM, Pajkrt E, de G, I, Mol BW, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 1998;11(6):401-6.	IQWIG 2008	5,6
7. Blazer S, Zimmer EZ, Gover A, Bronshtein M. Fetal omphalocele detected early in pregnancy: Associated anomalies and outcomes. <i>Radiology</i> 2004; 232(1): 191-195.	IQWIG 2008	5
8. Bohmer S, Lampe S, Blumel P. [Nuchal translucency measurement--an effective method for early recognition of fetal disease?]. <i>Z Geburtshilfe Neonatol</i> 2003;207(3):79-83.	IQWIG 2008	6
9. Bussieres L, Rozenberg P, Bault JP, Ville Y. [First trimester Down syndrome screening program	SBU 2006	6

using nuchal translucency and maternal serum markers: the Echo PAPP-A.78 study]. <i>J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)</i> 2004;33(1 Suppl):S61-S66.		
10. Chen M, Lam YH, Lee CP, Tang M. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities at 12 to 14 weeks in Hong Kong. <i>Prenat Diagn</i> 2004; 24(2): 92-97.	IQWIG 2008	5
11. Chen M, Leung TY, Sahota DS, Fung TY, Chan LW, Law LW, et al. Ultrasound screening for fetal structural abnormalities performed by trained midwives in the second trimester in a low-risk population--an appraisal. <i>Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica</i> 2009;88(6):713-9.	Oppdateringssøk 1 +2 ftx	5
12. Cheng PJ, Liu CM, Chueh HY, Lin CM, Soong YK. First-trimester nuchal translucency measurement and echocardiography at 16 to 18 weeks of gestation in prenatal detection for trisomy 18. <i>Prenat Diagn</i> 2003;23(3):248-51.	IQWIG 2008	6
13. Comas C, Torrents M, Munoz A, Antolin E, Figueras F, Echevarria M. Measurement of nuchal translucency as a single strategy in trisomy 21 screening: should we use any other marker? <i>Obstet Gynecol</i> 2002;100(4):648-54.	SBU 2006	6
14. Crane JP, Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: Impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1994; 171(2): 392-399. (Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. <i>N Engl J Med</i> 1993; 329(12): 821-827.)	IQWIG 2008	5
15. Crowther CA, Kornman L, O'Callaghan S, George K, Furness M, Willson K. Is an ultrasound assessment of gestational age at the first antenatal visit of value? A randomised clinical trial. <i>British Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> 1999;106(12):1273-9.	Withworth 2010	3
16. Dimitrova V, Markov D, Chernev T, Karag'ozova Z, Mazneikova V, Andonova S, et al. [Ultrasound screening for Down syndrome and other chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency measurement between 11-14 weeks of gestation]. <i>Akush Ginekol (Sofia)</i> 2005;44(1):32-7.	IQWIG 2008	6
17. Ekelund CK, Jorgensen FS, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A. Impact of a new national screening policy	Håndsök ftx	3,6

for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. <i>BMJ</i> 2008;337:a2547.		
18. Ekelund CK, Petersen OB, Skibsted L, Kjaergaard S, Vogel I, Tabor A. First-trimester screening for trisomy 21 in Denmark: implications for detection and birth rates of trisomy 18 and trisomy 13. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2011;38(2):140-4.	Håndsök ftx	3,6
19. 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. <i>Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica</i> 2004;83(7):634-40.	Kunnskapssenteret 2008 (Reinar 2008) ftx	3
20. Georgsson OS, Waldenstrom U. Effect of first-trimester ultrasound screening for Down syndrome on maternal-fetal attachment - A randomized controlled trial. <i>Sexual and Reproductive Healthcare</i> 2010;1(3):85-90.	Oppdateringssøk 1+2 ftx	3
21. Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10	SBU 2006	6
22. 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.	Kunnskapssenteret 2008 (Reinar 2008) ftx	3
23. 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. <i>Fetal Diagn Ther</i> 2006;21(4):355	IGWIG 2008	6
24. Hildebrand E, Selbing A, Blomberg M. Comparison of first and second trimester ultrasound screening for fetal anomalies in the southeast region of Sweden. <i>Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica</i> 2010;89(11):1412-9.	Oppdateringssøk 1 + 2 ftx	6
25. Jaques AM, Halliday JL, Francis I, Bonacquisti L, Forbes R, Cronin A, et al. Follow up and evaluation of the Victorian first-trimester combined screening programme for Down syndrome and trisomy 18. <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> 2007;114(7):812-8.	Oppdateringssøk 1 + 2 ftx	6
26. Jou HJ, Shih JC, Wu SC, Li TC, Tzeng CY, Hsieh FJ. First-trimester Down's syndrome screening by fetal nuchal translucency measurement in Taiwan. <i>J Formos Med Assoc</i> 2001;100(4):257-61.	IQWIG 2008	6

27. Jørgensen FS, Valentin L, Salvesen KA, Jørgensen C, Jensen FR, Bang J et al. MULTISCAN: A Scandinavian multicenter second trimester obstetric ultrasound and serum screening study. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 1999; 78(6): 501-510.	IQWIG 2008	5
28. Kagan 2008 a: Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. <i>Human Reproduction</i> 2008;23(9):1968-75.	Oppdateringssøk 1 + 2 ftx	6
29. Kagan 2008 b: Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2008;31(6):618-24.	Oppdateringssøk 1 + 2 ftx	6
30. Kim MH, Park SH, Cho HJ, Choi JS, Kim JO, Ahn HK, et al. Threshold of nuchal translucency for the detection of chromosomal aberration: comparison of different cut-offs. <i>J Korean Med Sci</i> 2006;21(1):11-4.	IQWIG 2008	6
31. Lam YH, Lee CP, Sin SY, Tang R, Wong HS, Wong SF, et al. Comparison and integration of first trimester fetal nuchal translucency and second trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome. <i>Prenat Diagn</i> 2002;22(8):730-5.	SBU2006	6
32. Lamont RF, Havutcu E, Salgia S, Adinkra P, Nicholl R. The association between isolated fetal echogenic cardiac foci on second-trimester ultrasound scan and trisomy 21 in low-risk unselected women. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2004;23(4):346-51.	SBU 2006	6
33. Leung TY, Chan LW, Leung TN, Fung TY, Sahota DS, Spencer K, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 in a predominantly Chinese population. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2007;29(1):14-7.	Oppdateringssøk 1 + 2 ftx	6
34. Leung TY, Chan LW, Law LW, Sahota DS, Fung TY, Leung TN, et al. First trimester combined screening for Trisomy 21 in Hong Kong: Outcome of the first 10,000 cases. <i>Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine</i> 2009;22(4):300-4.	Oppdateringssøk 1 + 2 ftx	6
35. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or	SBU 2006 ftx	6

second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. <i>N Engl J Med</i> 2005;353(19):2001-11.		
36. Muller F, Benattar C, Audibert F, Roussel N, Dreux S, Cuckle H. First-trimester screening for Down syndrome in France combining fetal nuchal translucency measurement and biochemical markers. <i>Prenat Diagn</i> 2003;23(10):833-6.	SBU 2006	6
37. Nakling J, Backe B. Routine ultrasound screening and detection of congenital anomalies outside a university setting. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 2005; 84(11): 1042-1048.	IQWIG 2006	6
38. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2005;25(3):221-6.	SBU 2006 ftx	6
39. O'Callaghan SP, Giles WB, Raymond SP, McDougall V, Morris K, Boyd J. First trimester ultrasound with nuchal translucency measurement for Down syndrome risk estimation using software developed by the Fetal Medicine Foundation, United Kingdom--the first 2000 examinations in Newcastle, New South Wales, Australia. <i>Aust N Z J Obstet Gynaecol</i> 2000;40(3):292-5.	IQWIG 2008	6
40. Offerdal K, Blaas HG, Eik-Nes SH. Prenatal detection of trisomy 21 by second-trimester ultrasound examination and maternal age in a non-selected population of 49 314 births in Norway. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2008;32(4):493-500.	Oppdateringssøk 1 + 2 ftx	6
41. Okun N, Summers AM, Hoffman B, Huang T, Winsor E, Chitayat D, et al. Prospective experience with integrated prenatal screening and first trimester combined screening for trisomy 21 in a large Canadian urban center. <i>Prenatal Diagnosis</i> 2008;28(11):987-92.	Oppdateringssøk 1 + 2 ftx	6
42. Pajkrt E, van Lith JM, Mol BW, Bleker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 1998;12(3):163-9.	SBU 2006	6
43. Panburana P, Ajjimakorn S, Tungkajiwangoon P. First trimester Down Syndrome screening by nuchal translucency in a Thai population. <i>Int J Gynaecol Obstet</i> 2001;75(3):311.	IQWIG 2006	6
44. Pandya PP, Sniijders RJ, Johnson SP, De Lourdes	IQWIG 2006	6

BM, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. Br J Obstet Gynaecol 1995;102(12):957		
45. Rissanen A, Niemimaa M, Suonpaa M, Ryyanen M, Heinonen S. First trimester down's syndrome screening shows high detection rate for trisomy 21, but poor performance in structural abnormalities - Regional outcome Results. Fetal Diagnosis and Therapy 2007;22(1):45-50.	Oppdateringssøk 1 + 2 ftx	6
46. Rozenberg P, Bussieres L, Chevret S, Bernard JP, Malagrida L, Cuckle H, et al. Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second-trimester ultrasound examination in an unselected population. Am J Obstet Gynecol 2006;195(5):1379-87.	Oppdateringssøk 1+ 2 ftx	6
47. 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.	SBU 2006 ftx	3,6
48. Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation - A randomised controlled trial in 39 572 pregnancies. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2006;113(6):664-74.	SBU 2006 ftx	3,5
49. Schaelike M, Kossakiewicz M, Kossakiewicz A, Schild RL. Examination of a first-trimester Down syndrome screening concept on a mix of 11,107 high- and low-risk patients at a private center for prenatal medicine in Germany. European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 2009;144(2):140-5.	Oppdateringssøk 1 + 2 ftx	6
50. Schluter PJ, Pritchard G. Mid trimester sonographic findings for the prediction of Down syndrome in a sonographically screened population. Am J Obstet Gynecol 2005;192:10-6.	SBU 2006	6
51. Schwarzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency	SBU 2006	

thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. Br J Obstet Gynaecol 1999;106(10):1029-34.		
52. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Ogris E, Philipp K. Sequential screening for trisomy 21 by nuchal translucency measurement in the first trimester and maternal serum biochemistry in the second trimester in a low-risk population. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18(1):23-5.	SBU 2006	6
53. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I, Antsaklis P, Papantoniou N, Mesogitis S et al. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. Am J Obstet Gynecol 2006; 194(2): 393-396. (and Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, Antsaklis P, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11-14-week ultrasound examination. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24(7): 730-734. 2012)	IQWIG 2008	5
54. Thilaganathan B, Sairam S, Michailidis G, Wathen NC. First trimester nuchal translucency: effective routine screening for Down's syndrome. Br J Radiol 1999;72(862):946-8.	IGWIG 2008	6
55. Topping N, Joliving LR, Petersen OB, Holmskov A, Hertz JM, Uldbjerg N. Prenatal diagnostics in Arhus and Viborg Counties after implementation of first trimester risk assessment. Ugeskrift for læger 2008;170(1):50-4.	Oppdateringssøk 1 + 2 ftx	6
56. Valinen Y. Valinen Y, Rapakko K, Kokkonen H, Laitinen P, Tekay A, Ahola T, Ryyanen M. Clinical first-trimester routine screening for Down syndrome in singleton pregnancies in northern Finland. Am J Obstet Gynecol. 2007 Mar;196(3):278.e1-5.	Oppdateringssøk 1 + 2 ftx	6
57. von Kaisenberg CS, Fritzer E, Kuhling H, Jonat W. Fetal transabdominal biometry at 11-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;20(6):564-74.	SBU 2006	6
58. Wald NJ, 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). Health Technol Assess 2003;7(11).	SBU 2006 ftx	6
59. Wayda K, Kereszturi A, Orvos H, Horvath E, PAI A,	IQWIG 2008	6

Kovacs L, et al. Four years experience of first-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidies with increasing regional availability. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80(12):1104-9.		
60. Wojdemann KR, Shalmi AC, Christiansen M, Larsen SO, Sundberg K, Brocks V, et al. Improved first-trimester Down syndrome screening performance by lowering the false-positive rate: a prospective study of 9941 low-risk women. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25(3):227-33.	SBU 2006	6
61. Wortelboer EJ, Koster MPH, Stoutenbeek P, Elvers LH, Loeber JG, Visser GHA, et al. First-trimester Down syndrome screening performance in the Dutch population; how to achieve further improvement? Prenatal Diagnosis 2009;29(6):588-92.	Oppdateringssøk 1 + 2 ftx	6
62. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18(6):649-51.	SBU 2006	6

*Studier inkludert fra oppdateringssøk og håndسøk/fagpanel er hentet inn i fulltekst. Studier inkludert fra andre systematiske oversikter er bare unntaksvis hentet inn i fulltekst. *ftx angir studier gjennomgått i fulltekst, antallet (27) omfatter 4 studier opprinnelig ikke inkludert for fulltekst gjennomgang.*

4.2 *Inkluderte studier felles morkake tvillinger (spørsmål 4). Alle er hentet inn i fulltekst.*

Referanse	Kilde	Spørsmål
1. Carroll SG, Soothill PW, Abdel-Fattah SA, Porter H, Montague I, Kyle PM. Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10-14 weeks of gestation. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2002;109(2):182-6.	Søk 3	4
2. Lee YM, Cleary-Goldman J, Thaker HM, Simpson LL. Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2006;195(3):863-7.	Søk 3	4
3. Menon DK. A retrospective study of the accuracy of sonographic chorionicity determination in twin pregnancies. Twin Research and Human Genetics: the Official Journal of the International Society for Twin Studies 2005;8(3):259-61.	Søk 3	4
4. Stenhouse E, Hardwick C, Maharaj S, Webb J, Kelly T, Mackenzie FM. Chorionicity determination in twin	Søk 3	4

pregnancies: how accurate are we? Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2002;19(4):350-2.		
--	--	--

4.3 Risiko for skjevhet spørsmål om effekt (spørsmål 3)

En forenklet vurdering av risiko for skjevhet ble utført basert på verktøyet *Risk of Bias* (Kunnskapssenterets metodehåndbok)

	<i>Crowther 1999</i>	<i>Harrington 2005</i>	<i>Ekelund 2010/2011</i>	<i>Bennet 2004</i>	<i>Saltvedt 2005/2006</i>	<i>Georgsson 2004/2010</i>
Sequence generation	<i>RCT ok</i>	<i>RCT ok</i>	<i>Nei register</i>	<i>OK</i>	<i>Ok</i>	-
Allocation concealment	<i>Ok</i>	<i>OK</i>	<i>Nei</i>	<i>Ok</i>	<i>Ikke beskrevet</i>	-
Blinding participants	<i>Nei-ikke mulig</i>	<i>Nei-ikke mulig</i>	<i>Nei-ikke mulig</i>	<i>Nei-ikke mulig</i>	<i>Nei -ikke mulig</i>	-
Blinding cinical staff	<i>usikkert</i>	<i>usikker</i>	<i>Nei</i>	<i>usikker</i>	<i>Mangel utvalgte utfall</i>	-
Incomplete data	<i>Ok</i>	<i>usikker</i>	<i>usikker</i>	<i>usikker</i>	<i>usikker</i>	-
Elective reporting	-	-	-	-		
Totalt/kommentar	<i>Blinding ikke mulig for deltager, men likevl risiko for skjevhet dersom utfallsmålet er selvrapporterte opplevelser.</i>	<i>Blinding ikke mulig for deltager, men Risiko for skjevhet dersom utfallsmålet er selvrapporterte opplevelser</i>	<i>Risiko for skjevhet – starter på lav kvalitet GRADE</i>	<i>Blinding vanskelig, men mangel på blinding gir risiko for skjevhet</i>	<i>Blinding vanskelig, men mangel på blinding gir risiko for skjevhet</i>	<i>Ikke vurdert grunnet mangel på tid til å undersøke validitet av måleinstrumentene</i>

4.4 GRADE profiler spørsmål om effekt (spørsmål 3)

Bibliography: Withworth 2010 – Cochrane review: Study by Crowther et al 1999, Adelaide Australia. Grading based on information in Withworth 2010.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adelaide 1. + 2. versus 2. alone	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
perinatal death												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	none	3/296 (1%)	3/298 (1%)	RR 1.01 (0.2 to 4.95)	0 more per 1000 (from 8 fewer to 40 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Low birth weight												
1	randomised trials	serious ^{1,2}	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ^{1,2}	none	22/296 (7.4%)	11/298 (3.7%)	RR 2.01 (0.99 to 4.08)	37 more per 1000 (from 0 fewer to 114 more)	⊕⊕○○ LOW	
Apgar score <7 at five minutes												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ^{1,2}	none	4/296 (1.4%)	5/298 (1.7%)	RR 0.81 (0.22 to 2.97)	3 fewer per 1000 (from 13 fewer to 33 more)	⊕⊕○○ LOW	
Admission to neonatal intensive care unit												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ^{1,2}	none	187/296 (63.2%)	187/298 (62.8%)	RR 1.01 (0.89 to 1.14)	6 more per 1000 (from 69 fewer to 88 more)	⊕⊕○○ LOW	
Mother not satisfied with care (worried about pregnancy)												
1	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	98/310 (31.6%)	128/324 (39.5%)	RR 0.8 (0.65 to 0.99)	79 fewer per 1000 (from 4 fewer to 138 fewer)	⊕⊕○○ LOW	

¹One study,few events

² Risk of bias due to lack of blinding

Bibliography: Reinar 2008: Study by Harrington et al 2006, England. Grading based on fulltext.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Harrington induksjon av fødsel	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
New Outcome												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	19/233 (8.2%)	17/230 (7.4%)	OR 1.11 (0.56 to 2.2)	7 more per 1000 (from 31 fewer to 75 more)	⊕⊕○○ LOW	
Total number of induced labour												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	46/233 (19.7%)	34/230 (14.8%)	OR 1.42 (0.87 to 2.31)	50 more per 1000(from 17 fewer to 138 more)	⊕⊕○○ LOW	

¹ Risk of bias due to lack of blinding

² One study,few events

Bibliography: Ekelund 2008, Observational study (registry based) from Denmark.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of	Design	Risk of	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other consid-	Routine UL-US 1 + routine	Control	Relative	Absolute		

studies		bias				rations	UL-US 2 compared to no routine UL-US		(95% CI)			
New born infants with trisomy 21												
1	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency ¹	no serious indirectness ¹	no serious imprecision ¹	none ²	32/65000 (0.05%)	55/67000 (0.08%)	RR 0.6 (0.39 to 0.93)	33 fewer per 100,000 (from 5.7 fewer to 50 fewer)	⊕⊕⊕⊕	LOW
Total number of detected cases trisomy 21												
1	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency ¹	no serious indirectness ³	no serious imprecision ¹	none ³	149/65000 (0.23%)	135/67000 (0.2%)	RR 1.14 (0.9 to 1.44)	28 more per 100,000 (from 20 more to 89 more)	⊕⊕⊕⊕	LOW
Number of prenatal diagnosis trisomy 21												
1	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency ¹	no serious indirectness ¹	no serious imprecision ¹	none ⁴	118/65000 (0.18%)	72/67000 (0.11%)	RR 1.69 (1.26 to 2.26)	74 more per 100,000 (from 28 more to 135 more)	⊕⊕⊕⊕	LOW
Invasive test												
1	observational studies	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency ¹	serious ⁵	no serious imprecision ¹	none	3510/65000 (5.4%)	7524/67000 (11.2%)	OR 0.45 (0.43 to 0.47)	58 fewer per 1000 (from 56 fewer to 61 fewer)	⊕⊕⊕⊕	VERY LOW

¹ Since the study is observational it starts as low quality, no further degrading was performed related to one single study with few events

² The number of new born with trisomi 21 is larger in Norway compared to Denmark, we did not adjust for this confounder - the effect might be larger in Norway

³ The prevalence of trisomi 21 is comparable to Norway

⁴ The total number of pre-natally detected cases of trisomi 21 was larger in Denmark compared to Norway, we did not adjust for this confounder the effect might be larger in Norway.

⁵ The total number of invasive tests were substantially higher in Denmark (7524/67000 in control group) compared to Norway (approximately 1500/60000).

Bibliography: NUPP (Saltvedt 2005 and Saltvedt 2006). Grading based on fulltext. Also reviewed in NOKC 2008 (Reinar 2008)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Early ultrasound GA week 11-14 compared to ultrasound GA week 17-19	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Live births trisomy 21												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	10/18217 (0.05%)	16/18023 (0.09%)	RR 0.62 (0.28 to 1.36)	34 fewer per 100,000 (from 64 fewer to 32 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	
Number of cases trisomy 21 detected												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	55/18217 (0.3%)	43/18023 (0.24%)	RR 1.27 (0.85 to 1.88)	64 more per 100,000 (from 36 fewer to 210 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	
Number of trisomy 21 detected before week 22												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	42/18217 (0.23%)	25/18023 (0.14%)	OR 1.66 (1.01 to 2.73)	91 more per 100,000 (from 1.4 more to 239 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	
Number of terminations trisomy 21												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	42/18217 (0.23%)	24/18023 (0.13%)	RR 1.73 (1.05 to ...)	97 more per 100,000 (from 6.7 more to 247 ...)	⊕⊕⊕⊕ LOW	

									2.86)	more)		
Invasive tests for karyotyping												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	very serious ³	no serious imprecision	none	1593/18217 (8.7%)	2118/18023 (11.8%)	RR 0.74 (0.7 to 0.79)	31 fewer per 1000 (from 25 fewer to 35 fewer)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	
Live births major malfunctions												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious incorrectness	serious ²	none	107/18217 (0.59%)	80/18023 (0.44%)	RR 1.32 (0.99 to 1.77)	142 more per 100,000 (from 44 fewer to 349 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	
Detected case major malformations excl Chromosomal before week 22												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious incorrectness	serious ²	none	74/18217 (0.41%)	95/18023 (0.53%)	RR 0.77 (0.57 to 1.04)	121 fewer per 100,000 (from 227 fewer to 21 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	
Detected cases congenital heart malformations before week 22												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious incorrectness	serious ²	none	7/18217 (0.04%)	9/18023 (0.05%)	RR 0.77 (0.29 to 2.07)	12 fewer per 100,000 (from 36 fewer to 53 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	

¹ Risk of bias, no information on allocation, blinding not possible

² Only one study, few events

³ The number of invasive tests in Sweden (control group 2118/18023) is substantially higher compared to Norway (approximately 1500/60000).

4.5 Kvalitet inkluderte spørsmål om diagnostisk nøyaktighet felles morkake (spørsmål 4) QUDAS score (se Westwood 2005).

Item # Description	Caroll	Lee	Menon	Stenhouse
1. Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	yes	yes	uc	yes
2. Were selection criteria clearly described?	yes	yes	yes	yes
3. Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	yes	yes	yes	yes
4. Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests? (disease progression bias)	yes	yes	yes	yes
5. Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard of diagnosis? (partial verification bias)	yes	yes	yes	yes
6. Did patients receive the same reference standard regardless of the index test result? (differential verification bias)	yes	yes	yes	yes
7. Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)? (incorporation bias)	yes	yes	yes	yes
8. Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit replication of the test?	yes	yes	yes	yes
9. Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?	uc	uc	uc	uc
10. Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? (test review bias)	yes	yes	yes	yes
11. Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? (diagnostic review bias)	uc	uc	uc	uc
12. Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice? (clinical review bias)	uc	uc	uc	uc
13. Were uninterpretable/ intermediate test results reported?	yes	yes	yes	no
14. Were withdrawals from the study explained?	yes	yes	yes	yes
	11/14 = høy	11/14 = høy	10/14 = høy	11/14 = høy

4.6 *Kvalitet inkluderte studier strukturelle avvik (spørsmål 5)*

Studie	Kvalitet QUADAS
Bilardo 1998	IQWIG Høy (10/14)
Blazer 2004	IQWIG Middels (8/14)
Chen 2004	IQWIG Middels (8/14)
Chen 2009	K Middels (8/14)
Crane 2004	IQWIG Middels (7/14)
Jørgensen 1999	IQWIG Høy (10/14)
Nakling 2005	IQWIG Middels (8/14)
Souka 2006	IQWIG
Skupski 1996	IQWIG Middels (6/14)

QUADAS vurdering Chen 2009 (for item description see above)

Item # Description	Chen 2009
1.	yes
2.	yes
3.	?
4.	yes
5.	yes
6.	no
7.	no

8.	yes
9.	yes
10.	yes
11.	no
12.	yes
13.	Not all
14.	Not all
Total	8/14

4.7 Kvalitet og beskrivelse inkluderte studier trisomi (spørsmål 6)

Inkluderte studier NT basert på algoritme for risikoberegning

Studie	Land	N	Design	Test	Terskel for risiko	GA ved UL (uker)	Rapport utfall	Frafall	Kvalitet QUADAS
Bussieres 2004	Frankrike	14414	Prospektiv	NT + alder (FMF)	$\geq 1/250$		Trisomi 21		SBU: Middels
Dimitrova 2005	Bulgaria	408	prospektiv	NT	$\geq 1/300$	1 trimester	Trisomi 21, 18		IQWIG: høy
Kagan 2008 a Kagan 2010	England	56376	register	NT + alder (FMF)	Ulike	11+0-13+6	Trisomi 13, 18, 21		K: Middels
O'Callaghan (2000)	Australia	1000	Prospektiv	NT + alder (FMF)	$\geq 1/300$		Trisomi 21		IQWIG: Middels SBU: Høy

Pajkrt 1998	Nederland	1473	Prospektiv kohort	NT NT + alder	≥ 3 mm ≥ 1/300	-	Trisomi 21		SBU: Middels/Høy
Saltvedt 2006	Sverige	39572	Prospektiv RCT	NT – FMF standard	1/250	12-14 vs 15-22	Trisomi 21	446	IQWIG: Høy SBU: Middels
Schwärzler 1999	Storbritannia	4523	Prospektiv kohort	NT + alder	≥ 1/270		Trisomi 21		SBU: Høy
Thilaganathan (1999)	Storbritannia	9753	Prospektiv kohort	NT + alder (FMF)	≥ 1/300		Trisomi 21		IQWIG: Høy
Wøjdemann 2005	Danmark	8622	Prospektiv kohort	NT + alder (FMF)	≥ 1/250	11-14	Trisomi 21		SBU: Høy
Zoppi 2001		10157	Prospektiv kohort	NT + alder (FMF)	≥ 1/300	1 trimester	Trisomi 21		SBU: Middels

Studier basert på NT måling med terskel for screen positiv på ≥ 2,5 mm

Hafner (1998)	Østerrike	4233	Prospektiv	NT	≥ 2,5 mm		Trisomi 21		IQWIG SBU: Middels
Has (2006)	Tyrkia		Ikke oppgitt	NT	≥ 2,5 mm		Trisomi 18, 21		IQWIG: Mid- dels
Jou (2001)	Taiwan		Prospektiv	NT	≥ 2,5 mm		Trisomi 21		IQWIG: Mid- dels
Kim (2006)	Korea		Retrospektiv	NT	≥ 2,5 mm		Trisomi 13, 18, 21		IQWIG: Mid- dels
Panburana (2001)	Tailand		Prospektiv	NT	≥ 2,5 mm		Trisomi 13, 18, 21		IQWIG: Mid- dels

Pandya (1995)	Storbritannia		Prospektiv	NT	≥ 2,5 mm		Trisomi 13, 18, 21		IQWIG: Middels
Schuchter 2001	Østerrike	9342	Prospektiv kohort	NT NT + alder	≥2.5mm		Trisomi 21		SBU: Høy
Wayda (2001)	Ungarn		Prospektiv	NT	≥ 2,5mm		Trisomi 18, 21		IQWIG: Høy

Studier basert på NT måling med terskel for screen positiv på ≥ 3,0 mm

Studie	Land	N	Design	Test	Terskel for risiko	GA ved UL (uker)	Rapport utfall	Frafall	Kvalitet QUADAS
Abu Rustum 2010	Libanon	1370	Retrospektiv	NT- FMF standard	> 95 % per-sentil	11 - 13+6	Trisomi		K: lav
Audibert 2001	Frankrike	4308	Prospektiv kohort	NT	≥ 3 mm ≥ 95perc	-	Trisomi 21	-	SBU: Høy
Bewley 1995	Storbritannia	1127	?	NT	≥ 3mm	1 trimester	Trisomi 13, 18, 21		IQWIG: Lav
Bilardo 1998	Nederland	1653	prospektiv	NT	≥ 3mm	1 trimester	Trisomi 13, 18, 21		IQWIG: Høy
Bøhmer 2003	Tyskland	199	uklar	NT	> 95 % per-sentil	1 trimester	Trisomi 18, 21		IQWIG: Middels
Cheng 2003	Taiwan	3151	uklar	NT	≥ 3mm	1 trimester	Trisomi 13, 18, 21		IQWIG: Middels
Comas 2002	Spania	11281	Prospektiv	NT	≥ 95perc	-	Trisomi 21	-	SBU: Middels

			kohort						
Lam 2002	Hong Kong	16 237	Prospektiv kohort 1.versus 2. trimester	NT NT + alder			Trisomi 21		Modellering basert på DR (Høy)
Pajktr 1998	Nederland	1473	Prospektiv kohort	NT NT + alder	≥ 3 mm ≥ 1/300	-	Trisomi 21 Kromosomavvik		SBU:Middels/ Høy
Saltvedt 2005	Sverige	16260	Prospektiv	NT	≥ 95 perc		Trisomi 21 Alle avvik		IQWIG: Høy

Inkluderte studier for KUB

Studie	Lland	N	Design	Test	Terskel for risiko	GA ved UL (uker)	Rapport utfall	Frafall	Kvalitet QUADAS
Bussieres 2004	Frankrike	14909	Kohort	KUB- FMF standard		1 trimester	Trisomi 21		SBU: Middels
Barrett 2008 Oppfølging av Hadlow 2005	Australia	10435	Kohort	KUB- FMF standard	1/300	Første trimester	Trisomi 13, 18, 21	screen positive: 0 screen negative 158	K: Høy
Ekelund 2008	Danmark	95645	Register	KUB - FMF standard	1/300	Første trimester	Trisomi 21		K: Høy
Jaques 2007	Australia	16153	Register	KUB - FMF standard	1/300	11+0-13+6	Trisomi 18, 21	151	K: Middels

Kagan 2008 a, b, Kagan 2010	England	56376	register	KUB - FMF standard	Ulike	11+0-13+6	Trisomi 13, 18, 21		K: Middels
Leung 2007	Kina	3047	Prospektiv	KUB- FMF standard	1/300	11+0-13+6	Trisomi 13, 18, 21	18	K: lav
Leung 2009	Kina	10363	Prospektiv	KUB- FMF standard	1/300	11+0-13+6	Trisomi 13, 18, 21	55	K: lav
Nicolaides 2005	England	75821	Prospektiv	KUB +alder	1/300	11+0-13+6	Trisomi 13, 18, 21	2607	SBU: Høy
Malone 2005	USA	38167	Prospektiv	KUB NT	1/300	11+0-13+6	Trisomi 21		SBU: Høy
Muller 2003	Frankrike	5694	Register	KUB- FMF standard	1/250	11-13	Trisomi 21		SBU: Middels
Okun 2008	Canada	14487	Prospektiv	KUB -FMF	1/200 eller NT $\geq 3,5$ mm	Gjennomsnitt 12,5	Trisomi 21		K: Middels
Rissanen 2007	Finland	4776	Prospektiv	KUB	1/250	10-13+6	Trisomi 18, 21		K: Høy
Schaelike 2009	Tyskland	11107	prospektiv	KUB- FMF standard	1/300	11+0-13+6	Trisomi 18, 21	439	K: høy
Tørring 2008	Danmark	5504	Register	KUB	1/250	11+2-13+6	Trisomi 21	22,9%	K: Middels
Von Kaisenberg 2002	Tyskland	3864	Register	KUB- FMF standard	1/300	11-14	Trisomi 21	8,2%	SBU: Middels

Valinen 2007	Finland	4765	Kohort	KUB –FMF standard	1/250	10+0-12+6	Trisomi 21		K: Middels
Wald 2003			Prospektiv	KUB NT	egendefinert		Trisomi 21		SBU: Høy
Wøjdemann 2005	Danmark	6441	Register	KUB- FMF standard	1/250	10+3-13+6	Trisomi 21		SBU: høy
Wortelboer 2009	Nederland	27236	?	KUB- FMF standard	1/250	8,0-13+6	Trisomi 21	6784	K: Lav

Ultralyd uke 17-19

Studie	N og land		Design	Test	Terskel for risiko	GA ved UL (uker)	Utfall	Frafall	Kvalitet (QUADAS)
Lamont 2004	UK	10769	Retrospektiv	Ultralyd Ekogent hjertefokus- isolert		2 trimester	Trisomi 21		SBU: høy
Offerdal 2008	Norge	49314	Register	UL	Strukturelle funn	16+1-22+5	Trisomi 21		K:Høy
Schluter 2005	Australia	16964	Prospektiv	UL Ekogent hjertefokus –kombinert Nakkeskinn - kombinert			Trisomi 21		SBU: Middels

Saltvedt	Sverige		Prospektiv	UL	Strukturelle funn	15-20	Trisomi 21		SBU: middels
Hildebrandt 2010	Sverige		Prospektiv	UL	Ikke beskrevet	Første eller andre trimester	Trisomi 13, 18, 21		K

Ultralyd uke 11-13 og 17-19

Studie	Land	N	Design	Test	Terskel for risiko	GA ved UL (uker)	Utfall	Frafall	QUADAS
Rozenberg 2006	Frankrike	14380	Retrospektiv	Uke 11-13: NT Uke 20-22. UL FMF standard	1/250	11-13+6	Trisomi 21		K: høy

QUADAS trisomy (for items see above)

Question	Abu Rustum	Barret	Ekelund	Jaques	Leung	Offerdal	Okun	Rissanen	Rozenberg	Kagan	Tørring	Schaelike	Valinen	Wortelboer
1.	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
2.	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no
3.	uc	yes	yes	yes	uc	yes	uc	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no
4.	uc	yes	yes	yes	uc	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	uc
5.	uc	yes	yes	uc	yes	Yes*	yes	yes	yes	uc	Yes*	Yes*	uc	uc
6.	uc	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
7.	uc	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
8.	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
9.	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
10.	yes	yes	yes	yes		yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
11.	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
12.	uc	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
13.	no	yes	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
14.	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Total	3/14 = lav	10/14 = Høy	9/14 = Høy	8/14 = Middels	6/14 = lav	9/14 = Høy	7/14 = Middels	9/14= høy	9/14= høy	8/14 = Middels	9/14 = Høy	9/14 = Høy	8/14 = Middels	5/14 = lav

De som har yes på spm 5 oppfølging av negative får høy kvalitet om resten er OK, * Sjekket aborterte fostre og nyfødte med fenotypiske avvik, databaser eller kontaktet avdelinger kvinner osv..

Vedlegg 5 Ekskluderte studier

5.1 Ekskluderte studier gjennomgått i fulltekst for å besvare spørsmål om effekt og sikkerhet (spørsmål 3), diganostisk nøyaktighet strukturelle avvik (spørsmål 5) og diagnostisk nøyaktighet trisomi (spørsmål 6).

Reference	Reason for exclusion
1. Abu-Rustum RS, Daou L, Abu-Rustum SE. Role of ultrasonography in early gestation in the diagnosis of congenital heart defects. <i>Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine</i> 2010;29(5):817-21.	Limited number of outcomes (only heart failure)
2. Alexiyo E, Trakakis E, Kassanos D, Farmakidis G, Kondylios A, Laggas D, et al. Predictive value of increased nuchal translucency as a screening test for the detection of fetal chromosomal abnormalities. <i>Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine</i> 2009;22(10):857-62.	Incidence
3. Amini H, Wikstra M, Ahlstra M, Axelsson O. Second trimester fetal magnetic resonance imaging improves diagnosis of non-central nervous system anomalies. <i>Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica</i> 2011;90(4):380-9.	Non relevant intervention
4. Anton MD, Boronat GM, Del Pozo Luengo MS, Lopez E, I, Bafalliu Vidal JA, Vera CA, et al. Assessing the effectiveness of prenatal first trimester screening of pregnancy in the Region of Murcia. <i>Revista del Laboratorio Clinico</i> 2010;3(3):97-103.	No fulltext
5. Api O, Demir HN, Api M, Tamer I, Orbay E, Unal O. Anxiety scores before and after genetic sonogram. <i>Archives of Gynecology and Obstetrics</i> 2009;280(4):553-8.	Lack of relevant control group
6. Arribas S, Garcia-Delgado R, Garcia-Rodriguez R, Barber MA, Plasencia W. Usefulness of the markers of chromosomal abnormalities in screening for major structural defects at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. <i>Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine</i> 2010;Conference: 22nd European Congress of Perinatal Medicine, 2010 Granada Spain.	Conference abstract
7. Athanasiadis AP, Polychronou P, Mikos T, Pantazis K, Assimakopoulos E, Tzevelekis F, et al. Women's expectations and intention to terminate pregnancy in case of abnormal findings at the second trimester level II ultrasound scan. A prospective, questionnaire-based, cross-sectional survey. <i>Fetal Diagnosis and Therapy</i> 2009;25(2):255-63.	Lack of relevant control group
8. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, et al. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. <i>Obstet Gynecol</i> 2007;110(1):10-7.	Modelling study
9. Benn PA, Egan JF. Expected performance of second trimester maternal serum testing followed by a 'genetic sonogram' in	Modelling study

screening of fetal Down syndrome. <i>Prenatal Diagnosis</i> 2008;28(3):230-5.	
10. Bergman G, Borgstrom E, Lundell B, Sonesson S-E. <i>Lakartidningen</i> 2008;105(12-13):899-903	Follow up study after ultrasound Info
11. Blyth M, Howe D, Gnanapragasam J, Wellesley D. The hidden mortality of transposition of the great arteries and survival advantage provided by prenatal diagnosis. <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> 2008;115(9):1096-100.	Lack of relevant control group
12. Boccolini MR, De AR, Mattei R, Spina MA, Impera R, Sargentini V. Pre-natal screening of chromosomal defects. Updated results of a study carried out at the Rome Health District from Jan 2003 to Jan 2008. <i>Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio</i> 2009;5(4):298-303.	Language/Available?
13. Bonnefoy R, Poinsot J, Vaillant M-C, Chantepie A. Evolution of prenatal diagnosis of congenital heart diseases in Indre-et-Loire (France) over a period of 15years. <i>Archives de Pediatrie</i> 2011;18(5):512-7.	French
14. Borowski D, Czuba B, Cnota W, Hincz P, Czekierdowski A, Gajewska J, et al. Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and free beta subunit of human chorionic gonadotropin (beta hCG) levels and sonographic assesement of fetal nuchal translucency (NT) in singleton pregnancies between 11 and 14 weeks of gestation--Polish multi-centre research. <i>Ginekologia polska</i> 2007;78(5):384-7.	Language/Available?
15. Boyd PA, DeVigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H, et al. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> 2008;115(6):689-96.	Info fra Eurocat nyere versjon funnet på nett
16. Bruns RF, Moron AF, Murta CG, Goncalves LF, Zamith MM. The role of nuchal translucency in the screening for congenital heart defects. <i>Arquivos Brasileiros de Cardiologia</i> 2006;87(3):307-14.	Language/Not available?
17. Caliskan AC, Aytan H, Demirturk F. The value of first trimester nuchal translucency measurement in prediction of cardiac anomalies in low risk pregnancies. <i>Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences</i> 2009;29(5):1098-103.	Language/Not available?
18. Canto MJ, Cano S, Palau J, Ojeda F. Prenatal diagnosis of clubfoot in low-risk population: associated anomalies and long-term outcome. <i>Prenatal Diagnosis</i> 2008;28(4):343-6.	No relevant contol group
19. Caughey AB, Musci TJ, Belluomini J, Main D, Otto C, Goldberg J. Nuchal translucency screening: How do women actually utilize the results? <i>Prenatal Diagnosis</i> 2007;27(2):119-23.	Womens choice, no relevant control group
20. Chaimay B, Woradet S. Does prenatal ultrasound exposure influence the development of children? <i>Asia-Pacific Journal of Public Health</i> 2008;20(Suppl):31-8.	Covered by SR
21. Chelli D, Gaddour I, Najar I, Boudaya F, Zouaoui B, Sfar E, et al. First trimester ultrasound: An early screening tool for fetal structural and chromosomic abnormalities. <i>Tunisie Medicale</i> 2009;87(12):857-62. Ref ID: 323	Language/Available?
22. Chen QN, Zhang WS, Tan JX, Lu R, Wu XH. Systematic continuous sequence approach in diagnosing fetal deformity. <i>Zhong Nan da Xue Xue Bao</i> 2008;33(8):761-4.	Available?

23. Chervenak FA, McCullough LB. Ethical considerations in first-trimester Down syndrome risk assessment. <i>Current Opinion in Obstetrics and Gynecology</i> 2010;22(2):135-8.	Info ethical conc
24. Chew C, Halliday JL, Riley MM, Penny DJ. Population-based study of antenatal detection of congenital heart disease by ultrasound examination. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2007;29(6):619-24.	Insufficient description of intervention and reference
25. Chueh H-Y, Cheng P-J, Shaw S-W, Lin C-T, Hsu J-J, Hsieh T-T. Maternal anxiety about first trimester nuchal translucency screening and impact of positive screening results. <i>Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica</i> 2007;86(12):1437-41.	Non relevant comparator
26. Cuckle HS, Malone FD, Wright D, Porter TF, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Contingent screening for Down syndrome - Results from the FaSTER trial. <i>Prenatal Diagnosis</i> 2008;28(2):89-94.	Modelling study
27. Clayton DB, Brock JW, III. Prenatal ultrasonography: implications for pediatric urology. <i>Journal of pediatric urology</i> 2011;7(2):118-25.	Non systematic review
28. Cuckle HS, Malone FD, Wright D, Porter TF, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Contingent screening for Down syndrome - Results from the FaSTER trial. <i>Prenatal Diagnosis</i> 2008;28(2):89-94.	Modelling study
29. Dane B, Dane C, Cetin A, Kiray M, Sivri D, Yayla M. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency. <i>Journal of Perinatology</i> 2008;28(6):400-4.	Incidence study negative
30. Durand I, David N, Blaysat G, Marguet C. Diagnosis of congenital heart disease in a nonselected population in Upper Normandy: retrospective study between 2003 and 2007. <i>Archives de Pediatrie</i> 2009;16(5):409-16.	French
31. Ebrashy A, El KA, Momtaz M, El SA, Aboulghar MM, Ibrahim M, et al. 13-14-week fetal anatomy scan: a 5-year prospective study. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2010;35(3):292-6.	
32. Evans MI, Krantz DA, Hallahan TW, Sherwin JE. Undermeasurement of nuchal translucencies: Implications for screening. <i>Obstetrics and Gynecology</i> 2010;116(4):815-8.	methodological conc
33. Fadda GM, Capobianco G, Balata A, Litta P, Ambrosini G, D'Antona D, et al. Routine second trimester ultrasound screening for prenatal detection of fetal malformations in Sassari University Hospital, Italy: 23 years of experience in 42,256 pregnancies. <i>European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology</i> 2009;144(2):110-4.	
34. Fowlkes JB. American Institute of ultrasound in medicine consensus report on potential bioeffects of diagnostic ultrasound: Executive summary. <i>Journal of Diagnostic Medical Sonography</i> 2011;27(1):3-13.	No SR covered by included SR
35. Gagnon A, Wilson RD, Allen VM, Audibert F, Blight C, Brock JA, et al. Evaluation of prenatally diagnosed structural congenital anomalies. <i>Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC</i> 882;31(9):875-89.	Language/Available?

36. Gekas J, Gagne G, Bujold E, Douillard D, Forest J-C, Reinharz D, et al. Comparison of different strategies in prenatal screening for Down's syndrome: Cost effectiveness analysis of computer simulation. <i>BMJ</i> 2009;338(7692):453-6.	Modelling study
37. Gekas J, Gagne G, Bujold E, Douillard D, Forest JC, Reinharz D, et al. Comparison of different strategies in prenatal screening for Down's syndrome: cost effectiveness analysis of computer simulation. <i>BMJ</i> 2009;338:b138.	Modelling study
38. Gekas J, Durand A, Bujold E, Vallee M, Forest JC, Rousseau F, et al. Cost-effectiveness and accuracy of prenatal Down syndrome screening strategies: should the combined test continue to be widely used? <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 2011;204(2):175-8.	Modelling study
39. Georgsson OS, Grunewald C, Waldenstrom U. Perception of risk in relation to ultrasound screening for Down's syndrome during pregnancy. <i>Midwifery</i> 2009;25(3):264-76.	Lack of relevant control group
40. Gracka-Tomaszewska M. The significance of prenatal diagnosis for the creation of mother-child relationships and the mother's representation of the child. <i>Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism</i> 2009;15(3):157-60.	Available?
41. Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez JM, Fernandez S, Borrell A. First trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2011;	Only detection rates-
42. Hormansdorfer C, Schmidt P, Hillemanns P, Scharf A. The prenatal detection of trisomy 13, 18, and 21: comparison of the advanced first trimester screening (AFS) with the first trimester screening according to Nicolaides. <i>Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie</i> 2007;211(6):243-9.	Language/Available?
43. Hoskovec J, Mastrobattista JM, Johnston D, Kerrigan A, Robbins-Furman P, Wicklund CA. Anxiety and prenatal testing: do women with soft ultrasound findings have increased anxiety compared to women with other indications for testing? <i>Prenatal Diagnosis</i> 2008;28(2):135-40.	Selected population
44. Hsieh MH, Lai J, Saigal CS. Trends in prenatal sonography use and subsequent urologic diagnoses and abortions in the United States. <i>Journal of pediatric urology</i> 2009;5(6):490-4.	Kohort with very few in relevant control group
45. Imdad A, Yakoob MY, Siddiqui S, Bhutta ZA. Screening and triage of intrauterine growth restriction (IUGR) in general population and high risk pregnancies: a systematic review with a focus on reduction of IUGR related stillbirths. <i>BMC Public Health</i> 2011;11:Suppl.	No relevant control group
46. Kaasen A, Helbig A, Malt UF, Naes T, Skari H, Haugen G. Acute maternal social dysfunction, health perception and psychological distress after ultrasonographic detection of a fetal structural anomaly: Fetal medicine. <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> 2010;117(9):1127-38.	Not relevant controlgroup
47. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2008;31(6):618-24.	Not relevant intervention Only serum test

48. Kagan KO, Wright D, Maiz N, Pandeva I, Nicolaides KH. Screening for trisomy 18 by maternal age, fetal nuchal translucency, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2008;32(4):488-92. Ref ID: 582	Model- insufficient information on threshold
49. Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2010;36(5):542-7.	Not a relevant screening strategy
50. Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A, Cruz J, Nicolaides KH. The 11-13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2010;36(1):10-4.	Only incidence
51. Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A, Cruz J, Nicolaides KH. The 11-13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2010;36(1):10-4.	Limited number of outcomes
52. Kazerouni NN, Currier B, Malm L, Riggle S, Hodgkinson C, Smith S, et al. Triple-marker prenatal screening program for chromosomal defects. <i>Obstetrics and Gynecology</i> 2009;114(1):50-8.	Not relevant intervention Trippel marker without ultrasound
53. Kazerouni NN, Currier RJ, Hodgkinson C, Goldman S, Lorey F, Roberson M. Ancillary benefits of prenatal maternal serum screening achieved in the California program. <i>Prenatal Diagnosis</i> 2010;30(10):981-7.	No ultrasound intervention, but serum screening
54. Khoo NS, Van EP, Richardson M, Robertson T. Effectiveness of prenatal diagnosis of congenital heart defects in South Australia: a population analysis 1999-2003. <i>Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> 2008;48(6):559-63.	Selected population + ekko
55. Krantz DA, Hallahan TW, Macri VJ, Macri JN. Genetic sonography after first-trimester Down syndrome screening. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2007;29(6):666-70.	Relevant screening strategy, but only simulation/ model
56. Larsson A-K, Svalenius EC, Lundqvist A, Dykes A-K. Parents' experiences of an abnormal ultrasound examination - Vacillating between emotional confusion and sense of reality. <i>Reproductive Health</i> 2010;7(1)	No relevant control group
57. Larsson AK, Svalenius EC, Marsal K, Dykes AK. Parental level of anxiety, sense of coherence and state of mind when choroid plexus cysts have been identified at a routine ultrasound examination in the second trimester of pregnancy: a case control study. <i>Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology</i> 2009;30(2):95-100.	No relevant control group
58. Larsson AK, Svalenius EC, Marsal K, Ekelin M, Nyberg P, Dykes AK. Parents' worried state of mind when fetal ultrasound shows an unexpected finding: a comparative study. <i>Journal of Ultrasound in Medicine</i> 2009;28(12):1663-70.	No relevant control group
59. Lauria MR, Branch MD, LaCroix VH, Harris RD, Baker ER. Clinical impact of systematic genetic sonogram screening in a low-risk population. <i>Journal of Reproductive Medicine</i> 2007;52(5):359-64.	Not relevant outcome
60. Lo TK, Lai FK, Leung WC, Lau WL, Tang LC, Chin RK. A new policy for prenatal screening and diagnosis of Down syndrome for pregnant women with advanced maternal age in a public hospital. <i>Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine</i>	High risk population

2010;23(8):914-9.	
61. Marchini G, Rosati A, Ribiani E, Romanelli M, Porcaro G, Clerici G. Nuchal translucency and combined test: What are the implications in clinical practice? <i>Minerva Ginecologica</i> 2010;62(3):187-93.	Available?
62. Maarse W, Berge SJ, Pistorius L, van BT, Kon M, Breugem C, et al. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2010;35(4):495-502.	Limited number of outcomes
63. Marquez RP, Barrero AF, Robles Rodriguez JL, Veguilla Del MM, Omari Y. Screening combined risk first trimester for trisomy 21. Our experience in the first two years. <i>Revista del Laboratorio Clinico</i> 2011;4(2):98-101.	Available?
64. Marek J, Tomek V, Skovranek J, Povysilova V, Samanek M. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. <i>Heart</i> 2011;97(2):124-30.	Ecko cardiografy
65. Morris RK, Malin GL, Khan KS, Kilby MD. Antenatal ultrasound to predict postnatal renal function in congenital lower urinary tract obstruction: systematic review of test accuracy. <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> 2009;116(10):1290-9.	Selected population
66. Muru K, Sitska M, Asser K, Ehrenberg A, Karro H, Ounap K, et al. Prospective experience with contingent screening strategy for Down syndrome in Estonia. <i>Journal of Community Genetics</i> 2010;1(3):133-8.	Available ?
67. Naidoo P, Erasmus I, Jeeboth J, Nicolaou E, van Gelderen CJ. Nuchal translucency as a method of first-semester screening for aneuploidy. <i>South African Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> 2008;14(1):38-42. Ref ID: 624	Available ?
68. Nikkila A, Bjorkhem G, Kallen B. Prenatal diagnosis of congenital heart defects - a population based study. <i>Acta Paediatrica</i> 2007;96(1):49-52.	No comparission
69. Offerdal K, Jebens N, Blaas HGK, Eik-Nes SH. Prenatal ultrasound detection of talipes equinovarus in a non-selected population of 49 314 deliveries in Norway. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2007;30(6):838-44.	Limited number of outcomes (only talipes equin.)
70. Offerdal K, Jebens N, Syvertsen T, Blaas H-G, Johansen OJ, Eik-Nes SH. Prenatal ultrasound detection of facial clefts: A prospective study of 49 314 deliveries in a non-selected population in Norway. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2008;31(6):639-46.	Limited number of outcomes (only facial clefts)
71. Parra-Cordero M, Quiroz L, Rencoret G, Pedraza D, Munoz H, Soto-Chacon E, et al. Screening for trisomy 21 during the routine second-trimester ultrasound examination in an unselected Chilean population. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2007;30(7):946-51.	Insuficiebt information on US
72. Passerotti CC, Kalish LA, Chow J, Passerotti AM, Recabal P, Cendron M, et al. The predictive value of the first postnatal ultrasound in children with antenatal hydronephrosis. <i>Journal of pediatric urology</i> 2011;7(2):128-36.	Limited number of outcomes
73. Petersen J, Jahn A. Suspicious findings in antenatal care and their implications from the mothers' perspective: a prospective	Not relevant comparison Lack control group

study in Germany. <i>Birth</i> 2008;35(1):41-9.	
74. Pitukkiyornakorn S, Chittacharoen A, Jetsawangsi T, Panburana P, Jaovisidha A, Rounsipragarn R, et al. The value of mid-trimester routine ultrasonographic screening in antenatal detection of congenital malformations. <i>Journal of the Medical Association of Thailand</i> 2009;92(6):748-53.	Not available?
75. Plesinac S, Terzic M, Stimec B, Plecas D. Value of fetal echocardiography in diagnosis of congenital heart disease in a Serbian university hospital. <i>International Journal of Fertility and Womens Medicine</i> 2007;52(2-3):89-92.	Not available?
76. Rodrigues LC, Ramos-Dias AM, Carvalho V, Cirurgiao F. Evaluation of four years of prenatal screening for aneuploidies in Hospital S. Francisco Xavier using the integrated test. <i>Journal of medical screening</i> 2009;16(1):46-7.	Not a relevant screening strategy –integrated test
77. Romosan G, Henriksson E, Rylander A, Valentin L. Diagnostic performance of routine ultrasound screening for fetal abnormalities in an unselected Swedish population in 2000-2005. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2009;34(5):526-33.	Only detection rates
78. Rossi AC, Mullin P. The accuracy of 11-14 weeks ultrasound for detection of fetal structural anomalies: A systematic review with metaanalysis. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 2011;Conference: 2011 31st Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine: The Pregnancy Meeting San Francisco, CA United States. Conference Start: 20110207 Conference End: 20110212. Conference Publication:(var.pagings):S132-S133.	Conference abstract
79. Rozenberg P, Bussieres L, Senat M-V. Down syndrome screening in France: the worst consensus. <i>Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction</i> 2007;36(2):95-103.	Non systematic review
80. Saha A, Batra P, Chaturvedi P, Mehera B, Tayade A. Antenatal detection of renal malformations. <i>Indian Pediatrics</i> 2009;46(4):346-8.	No relevant interervention Ultrasound after pregnancy week 20
81. Sahota DS, Leung TY, Chen M, Chan LW, Fung TY, Lau TK. Comparison of likelihood ratios of first-trimester nuchal translucency measurements: multiples of median, delta or mixture. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2010;36(1):15-9.	Model of risk calculation methods
82. Salomon LJ, Porcher R, Stirnemann JJ, Bernard JP, Ville Y. Likelihood ratio-based quality control for nuchal translucency measurements at 11-14 weeks of gestation. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2011;37(5):576-81.	Validation study – not relevant outcome
83. Sharda S, Phadke SR. Uptake of invasive prenatal diagnostic tests in women after detection of soft markers for chromosomal abnormality on ultrasonographic evaluation. <i>Journal of Perinatology</i> 2007;27(9):550-5.	High risk population
84. Shaw S-W, Hsu J-J, Lee C-N, Hsiao C-H, Chen C-P, Hsieh T-T, et al. First- and second-trimester down syndrome screening: Current strategies and clinical guidelines. <i>Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 2008;47(2):157-62.	Guideline – no systematic process described
85. Simpson LL, Malone FD, Saade GR, D'Alton ME. Nuchal	Editorial

translucency and the risk of congenital heart disease. <i>Obstetrics and Gynecology</i> 2007;109(6):1456-7. Ref ID: 748	
86. Smith-Bindman R, Chu P, Goldberg JD. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. <i>Prenatal Diagnosis</i> 2007;27(6):535-44.	High risk pregnancies
87. 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: <i>Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology</i> 2004;24(Suppl 1):S19.	From Reinar 2008 Only meeting abstract- Study results have not been published
88. Sommerseth E, Sundby J. Women's experiences when ultrasound examinations give unexpected findings in the second trimester. <i>Women and Birth: Journal of the Australian College of Midwives</i> 2010;23(3):111-6.	Lack of relevant control group
89. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2006;28(5):637-43.	Lack of relevant control group
90. Strah DM, Pohar M, Gersak K. Risk assessment of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness in 7,096 unselected pregnancies in Slovenia. <i>Journal of Perinatal Medicine</i> 2008;36(2):145-50.	Insufficient information- NT
91. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. <i>Prenatal Diagnosis</i> 2011;31(1):90-102.	Study and review: Only detection rates and non systematic review
92. Towner D, Currier RJ, Lorey FW, Cunningham GC, Greve LC. Miscarriage risk from amniocentesis performed for abnormal maternal serum screening. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 608;196(6):608.	Info safety amniocentesis
93. Vestergaard CHF, Lidegaard O, Tabor A. Invasive prenatal diagnostic practice in Denmark 1996 to 2006. <i>Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica</i> 2009;88(3):362-5.	Data overlapping with Ekelund
94. Westin M, Kallen K, Saltvedt S, Almstrom H, Grunewald C, Valentin L. Miscarriage after a normal scan at 12-14 gestational weeks in women at low risk of carrying a fetus with chromosomal anomaly according to nuchal translucency screening. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2007;30(5):728-36.	Prevalence of miscarriage low risk
95. Zournatzi V, Daniilidis A, Karidas C, Tantanasis T, Loufopoulos A, Tzafettas J. A prospective two years study of first trimester screening for Down Syndrome. <i>Hippokratia</i> 2008;12(1):28-32.	No reference standard

5.3 Ekskluderte studier gjennomgått i fulltekst søk 3 + 4 tvillinger med felles mor-kake.

Referanse	Begrunnelse
1. Bora SA, Papageorgiou AT, Bottomley C, Kirk E, Bourne T. Reliability of transvaginal ultrasonography at 7-9 weeks' gestation in the determination of chorionicity and amnionicity in twin pregnancies. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2008;32(5):618-21.	< 100 pasienter
2. Bracero LA, Byrne DW. Ultrasound determination of chorionicity and	< 100 pasienter

	perinatal outcome in twin pregnancies using dividing membrane thickness. <i>Gynecologic and Obstetric Investigation</i> 2003;55(1):50-7.	
3.	Copperman AB, Kaltenbacher L, Walker B, Sandler B, Bustillo M, Grunfeld L. Early first-trimester ultrasound provides a window through which the chorionicity of twins can be diagnosed in an in vitro fertilization (IVF) population. <i>Journal of Assisted Reproduction and Genetics</i> 1995;12(10):693-7	< 100 pasienter
4.	Devlieger RG, Demeyere T, Deprest JA, Van SD, Witters I, Timmerman D, et al. Ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy: accuracy and operator experience. <i>Twin Research</i> 2001;4(4):223-6.	Ultralyd undersøkelse uke 5-26
5.	Kashiwagi M, Kruschitz-Flaggl E, Zimmermann R. Quality of routine ultrasound in twin pregnancy in a Swiss Canton. <i>Ultraschall in der Medizin</i> 2004;25(4):270-4. User Def 1: Medline 05.07.2011	Andel der chorionisitet er bestemt før fødsel
6.	Levy R, Arfi JS, Mirlesse V, Jacob D. Ultrasonic diagnosis of chorionicity in multiple pregnancies. <i>Gynecologie, obstetrique and fertilité</i> 2003;31(11):960-3.	Andel der chorionisitet er bestemt før 18 uke
7.	Malinowski W, Biskup I. The sonographic prenatal diagnosis of congenital defects of the anterior abdominal wall based on our own study of twin pregnancies - Gastroschisis. <i>Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae</i> 1997;46(2):101-4.	Polsk artikkel, Ultralyd undersøkelse frem til uke 28
8.	Markov D, Chernev T, Dimitrova V, Masneikova V, Leroy Y, Jacquemyn Y, et al. First trimester ultrasound screening for structural and chromosomal anomalies in multiple pregnancy. <i>Akusherstvo i ginekologija</i> 2004;43(5):11-8.	< 100 pasienter
9.	Mendez 1997	Ultralyd undersøkelse uke 19-30
10.	Moon MH, Park SY, Song MJ, Yang JH, Kim MY, Hong SR, et al. Diamniotic twin pregnancies with a single placental mass; prediction of chorionicity at 11 to 14 weeks of gestation. <i>Prenatal Diagnosis</i> 2008;28(11):1011-5.	< 100 pasienter
11.	Oldenburg A, Rode L, Bodker B, Ersbak V, Holmskov A, Jorgensen FS, et al. Influence of chorionicity on perinatal outcome in a large cohort of Danish twin pregnancies. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2012;39(1):69-74.	Håndstøk -ikke diagnostisk nøyaktighet
12.	Piacenza J-M, Gaucherand P, Rudigoz RC. Value of ultrasonographic determination of chorionicity during multiple pregnancy. <i>Journal d'Echographie et de Medecine par Ultrasons</i> 1994;15(1):7-12.	Ultralyd undersøkelse i flere trimester
13.	Ruhle W, Graf Von Ballestrem CL, Ertan AK, Schmidt W. Antepartal monitoring and peripartal findings in monochorial and dichorial twin pregnancy. <i>Ultraschall in der Medizin</i> 1994;15(2):60-4.	< 100 pasienter
14.	Scardo JA, Ellings JM, Newman RB. Prospective determination of chorionicity, amnionicity, and zygosity in twin gestations. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 1995;173(5):1376-80.	Ultralyd undersøkelse i uke 15,7-29,5
15.	Sebire NJ, D'Ercole C, Carvelho M, Sepulveda W, Nicolaides KH. Inter-	Kun

twin membrane folding in monochorionic pregnancies. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 1998;11(5):324-7.	monochoriote
16. Senat MV, Quarello E, Levailant JM, Buonumano A, Boulvain M, Frydman R. Determining chorionicity in twin gestations: three-dimensional (3D) multiplanar sonographic measurement of intra-amniotic membrane thickness. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2006;28(5):665-9.	Ultralyd undersøkelse i uke 20-35
17. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 1996;7(6):421-3.	Mangler verifisering av diagnose
18. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin-chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. <i>Obstetrics and Gynecology</i> 1997;89(3):439-41.	Mangler verifisering av diagnose
19. Shen O, Samueloff A, Beller U, Rabinowitz R. Number of yolk sacs does not predict amnionicity in early first-trimester monochorionic multiple gestations. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> 2006;27(1):53-5.	< 100 pasienter
20. Stagiannis KD, Sepulveda W, Southwell D, Price DA, Fisk NM. Ultrasonographic measurement of the dividing membrane in twin pregnancy during the second and third trimesters: a reproducibility study. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 1995;173(5):1546-50.	2 og 3 trimester ultralyd
21. Vayssiere CF, Heim N, Camus EP, Hillion YE, Nisand IF. Determination of chorionicity in twin gestations by high-frequency abdominal ultrasonography: counting the layers of the dividing membrane. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 1996;175(6):1529-33.	Ultralyd undersøkelse i uke 13-38
22. Wan JJ, Schrimmer D, Tache V, Quinn K, Lacoursiere DY, James G, et al. Current practices in determining amnionicity and chorionicity in multiple gestations. <i>Prenatal Diagnosis</i> 2011;31(1):125-30.	Ultralydundersøkelse i ulike trimester
23. Wood SL, St OR, Connors G, Elliot PD. Evaluation of the twin peak or lambda sign in determining chorionicity in multiple pregnancy. <i>Obstetrics and Gynecology</i> 1996;88(1):6-9.	Ultralyd undersøkelse i uke 12-40

Vedlegg 6 fullstendig modellstruktur

