

# Tidlig ultralyd for påvisning av hjertefeil

Notat fra Kunnskapssenteret  
Hurtigoversikt  
Februar 2011

 kunnskapssenteret

**Innledning:** I forbindelse med evalueringen av bioteknologiloven har Helsedirektoratet bedt Kunnskapssenteret vurdere ultralyd i uke 11–13 med måling av nakkeoppklaring for påvisning av hjertefeil. Vi publiserte en omfattende utredning i 2008 av ultralyd i svangerskap. I dette notatet har vi vurdert nyere systematiske oversikter og nyere publiserte studier. Søk etter studier ble avsluttet 3. november 2010. **Metode:** Vi søkte etter systematiske oversikter og HTA-rapporter i CRD-databasene og Cocrane Library, nye publiserte studier i Medline og EMBASE samt pågående studier i WHO ICTRP-databasen i oktober–november 2010. Søk etter studier ble avsluttet i oktober – november 2010. **Resultater:** • Kunnskapssenteret har tidligere konkludert med at nakkeoppklaring kombinert med blodprøver kan være nyttig for å diagnostisere kromosomavvik, men at det er en dårlig markør for hjertefeil. • Her viser vi på nytt at ultralyd i første trimester med måling av nakkeoppklaring skiller dårlig mellom friske fostre og fostre med hjertefeil. Ved ultralyd i uke 11–13 oppdages færre hjertefeil enn ved undersøkelser i uke 17–19, og de fleste funn er falske positive.

(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 978-82-8121-393-7

februar 2011

 kunnskapssenteret

*(fortsettelsen fra forsiden)*

- Ved screening i uke 11–13 vil mellom 3 og 9 av 100 gravide som har positiv test, faktisk bære et foster med hjertefeil (sanne positive), mens ved screening i uke 17–19 vil mellom 65 og 84 av 100 gravide med positiv test være sanne positive.
- Kvalifikasjoner og erfaring både hos den som gjennomførte undersøkelsen og klinikken har betydning for påvisningsraten.
- Diagnostisering av hjertefeil gir bedre oppfølging av den gravide, planlegging av fødselen og muligheter for å behandle den nyfødte etter fødselen.
- Positive funn med ultralyd øker angstnivået hos gravide, og selv i tilfeller der dette avkrefte senere, er angstnivået høyere i resten av svangerskapet.
- Selvvalgt svangerskapsavbrudd er noe høyere for kvinner som har tilbud om ultralydundersøkelse enn for kvinner som ikke har tilbud om rutinemessig ultralyd.

<b>Tittel</b>	Tidlig ultralyd for påvisning av hjertefeil
<b>English title</b>	Early ultrasound detection of heart failure
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
<b>Forfattere</b>	Inger Natvig Norderhaug, Vigdis Lauvrak, Liv Merete Reinar, Elisabeth Jeppesen, Lene K. Juvet
<b>ISBN:</b>	978-82-8121-393-7
<b>Prosjektnummer</b>	615
<b>Rapporttype</b>	Notat - Hurtigoversikt
<b>Antall sider</b>	44
<b>Oppdragsgiver</b>	Helsedirektoratet
<b>Nøkkelord</b>	Tidlig ultralyd, foster, hjertefeil, prenatal, graviditet
<b>Sitering</b>	Norderhaug IN, Lauvrak V, Reinar LM, Jeppesen E, Juvet L. Tidlig ultralyd for påvisning av hjertefeil. Notat 2011. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2011.

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

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, februar 2011

# Sammendrag

Helsedirektoratet har bedt Kunnskapssenteret vurdere ultralyd i uke 11–13 med måling av nakkeoppklaring for påvisning av hjertefeil. Vi publiserte en omfattende utredning i 2008 av ultralyd i svangerskap. I dette notatet har vi vurdert nyere systematiske oversikter og nyere publiserte studier.

## Metode

Vi søkte etter systematiske oversikter og HTA-rapporter i CRD-databasene og Cochrane Library, nye publiserte studier i Medline og EMBASE samt pågående studier i WHO ICTRP-databasen i oktober–november 2010.

## Resultater

Kunnskapssenteret har tidligere konkludert med at nakkeoppklaring kombinert med blodprøver kan være nyttig for å diagnostisere kromosom-avvik, men at det er en dårlig markør for hjertefeil (2).

Her viser vi på nytt at ultralyd i første trimester med måling av nakkeoppklaring skiller dårlig mellom friske fostre og fostre med hjertefeil. Ved ultralyd i uke 11–13 oppdages færre hjertefeil enn ved undersøkelser i uke 17–19, og de fleste funn er falske positive.

Ved screening i uke 11–13 vil mellom 3 og 9 av 100 gravide som har positive test, faktisk bære et foster med hjertefeil (sanne positive), mens ved screening i uke 17–19 vil mellom 65 og 84 av 100 gravide med positiv test være sanne positive.

Kvalifikasjoner og erfaring både hos den som gjennomførte undersøkelsen og klinikken har betydning for påvisningsraten.

Diagnostisering av hjertefeil gir bedre oppfølging av den gravide, planlegging av fødselen og muligheter for å behandle den nyfødte etter fødselen.

Positive funn med ultralyd øker angstnivået hos gravide, og selv i tilfeller der dette avkrefte senere, er angstnivået høyere i resten av svangerskapet.

Selvvalgt svangerskapsavbrudd er noe høyere for kvinner som har tilbud om ultralydundersøkelse enn for kvinner som ikke har tilbud om rutinemessig ultralyd.

Tidlig ultralyd for påvisning av hjertefeil

## Hva slags publikasjon er dette?

### Hurtigoversikt

En hurtigoversikt er resultatet av å sammenfatte forskningsbasert kunnskap - med kort tidsfrist og - med mindre omfattende metode enn ved systematisk kunnskapsoppsummering. I dette tilfellet gjelder det oppdatering av vår systematiske oversikt fra 2008.

## Hva er inkludert?

- Fire systematiske oversikter publisert etter 2007, inkludert Kunnskapssenterets rapport fra 2008. Nye studier

## Hva er ikke inkludert?

- Studieutfall som gjelder diagnostisering av kromosom-avvik, Downs syndrom, trisomi.

## Hvem står bak denne publikasjonen?

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten på oppdrag fra Helsedirektoratet

## Når ble den laget?

Søk etter studier ble avsluttet 3. november 2010.

---

# Executive summary

## Early ultrasound detection of heart failure

The Directorate of Health asked NOKC to assess first trimester ultrasound with measurements of nuchal translucency for the diagnosis of heart failure.

NOKC published a health technology assessment report on ultrasound in pregnancy in 2008. This rapid review aimed to assess newer publications, primarily systematic reviews but also new primary studies.

## Methods

We searched for systematic reviews and HTA reports in CRD databases and Cochrane Library, new publications in Medline and EMBASE, and ongoing studies in the WHO database ICTRP during October–November 2010. We included studies that assessed the diagnostic performance of ultrasound in gestational week 11–14 for the diagnosis of congenital heart defects, the impact of the diagnosis on prognosis if the fetus as well as the impact on parents decisions and mental well being. Studies that assessed diagnosis of chromosomal abnormalities were excluded.

## Results

Ultrasound screening with measurement of nuchal translucency in gestational week 11–14 has low detection rates, and discriminates poorly between healthy fetuses and fetuses with congenital heart defects. Screening in week 11–14 found fewer fetuses with CHD than studies in weeks 17–19, and most findings were false positives. The sensitivity was below 0.5 at both low threshold for nuchal translucency ( $\geq 3.0$  mm or 95% percentile) and at higher threshold ( $\geq 3.5$  mm or 99% percentile). Specificity was in the range of 0.92–1.0. Qualifications and experience were important for detection rates, both for the personnel undertaking the examinations and the experience of the center.

Close to half of all fetuses with congenital heart defects were detected by ultrasound screening in gestational week 17–19. The implication of this would be closer monitoring of the pregnant woman, planning the birth and possible interventions after birth.

We found no new systematic reviews or randomized controlled studies that assessed the prognostic impact of ultrasound screening with measurement of nuchal trans-

lucency in pregnancy week 11–14, nor any registered ongoing trials

Positive findings on ultrasound may increase maternal anxiety, and the when this disproved in later examinations the anxiety level remains higher in the rest of the pregnancy.

Induced abortions were slightly higher for women who were offered routine ultrasound.

---

# Innhold

<b>SAMMENDRAG</b>	<b>2</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY</b>	<b>3</b>
<b>INNHold</b>	<b>5</b>
<b>FORORD</b>	<b>7</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>8</b>
Ultralydundersøkelser for påvisning av misdannelser	9
Formål med tidlig ultralyd	10
Forekomst av misdannelser	11
Nasjonale retningslinjer i andre europeiske land	13
Problemstillinger fra Helsedirektoratet	14
<b>METODE</b>	<b>16</b>
Litteratursøk	16
Kriterier for å inkludere studier	17
Eksklusjonskriterier	17
Utvelgelse av artikler	17
<b>RESULTAT</b>	<b>18</b>
Ultralyd med måling av nakkeoppklaring i uke 11–13 for å avdekke hjertefeil	19
Hvilke feil oppdages hvis nakkeoppklaring måles i uke 11–13, sammenlignet med undersøkelse i uke 17–19?	24
Rutinemessig ultralyd versus selektiv ultralyd	28
Påvisning av hjertefeil i uke 11–13, uke 17–19 eller etter fødsel. Betydning for behandling og barnets helse.	28
Påvisning av dødelige tilstander ved hjelp av ultralyd i uke 11–13 og betydning for kvinnens helse	29
Aborthyppighet som følge av ultralyd	30
<b>IMPLIKASJONER FOR PRAKSIS</b>	<b>31</b>
Scenario 1: Ultralyd i uke 11–13 og uke 16–24 for å påvise hjertefeil	32

Scenario 2: Ultralyd i første eller andre trimester for å påvise misdannelser	34
<b>DISKUSJON</b>	<b>35</b>
Behov for forskning	37
<b>KONKLUSJON</b>	<b>38</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>40</b>
<b>VEDLEGG 1 SØKESTRATEGIER</b>	<b>42</b>
Søkestrategi: Medline	42
Søkestrategi: Embase	43
<b>VEDLEGG 2 KVALITETSVURDERING AV INKLUDERTE OVERSIKTER</b>	<b>44</b>



---

# Forord

I forbindelse med evalueringen av bioteknologiloven har Helsedirektoratet bedt Kunnskapssenteret vurdere kunnskapsgrunnlaget for tidlig ultralyd for påvisning av hjertefeil. Bestillingen ble behandlet i Kunnskapssenterets bestillerforum 2010 og gitt høy prioritet.

Følgende hovedspørsmål ønskes besvart:

- Ultralyd i uke 11–13, med måling av nakkeoppklaring for påvisning av hjertefeil hos fosteret
- Påvisning av dødelige tilstander ved hjelp av ultralyd i uke 11–13 og betydning for kvinnens helse
- I hvilke tilfeller fører påvisning av alvorlige tilfeller til abort?

Notatet har vært til ekstern fagfellevurdering og Kunnskapssenteret takker for grundig arbeid og nyttige kommentarer. Samtidig vil vi presisere at det er Kunnskapssenterets vurderinger og konklusjoner som publiseres, og at disse kan avvike fra det fagfellene har gitt uttrykk for. Vi har hatt fire eksterne fagfeller som har gitt nyttige bidrag til arbeidet, kun en av disse Britt Ingjerd Nesheim ønsker sitt navn på notatet. Tre av fagfellene har trukket seg fordi de er uenige i konklusjonene.

Vi takker også Kunnskapssenterets medarbeidere Jan Odgard Jensen og Torbjørn Wisløff for nyttige innspill i arbeidet.

Gro Jamtvedt  
*Avdelingsdirektør*

Brynjar Fure  
*Seksjonleder*

Inger Norderhaug  
*Prosjektleder*

---

# Innledning

I forbindelse med evalueringen av bioteknologiloven har Helsedirektoratet bedt Kunnskapssenteret vurdere ultralyd for påvisning av hjertefeil.

Bioteknologiloven skiller mellom ultralyd som har som formål å diagnostisere avvik hos fostret og ultralyd som har alminnelig svangerskapsomsorg som formål. Dette begrenser bruk av ultralyd for å vurdere risiko for misdannelser eller utviklingsavvik. For gravide med indikasjon kan ultralyd benyttes som ledd i fosterdiagnostikk med for eksempel fostervannsprøve (1).

Kunnskapssenteret har tidligere publisert en omfattende utredning av ultralyd i svangerskap (2). Rapporten har utfyllende beskrivelse av ultralydteknologien, screeningsproblematikk og fosterdiagnostikk. Vi henviser derfor til rapporten for mer utfyllende beskrivelser av problemstillingene.

Fosterdiagnostikk omhandler ulike tiltak for å diagnostisere strukturelle misdannelser og avdekke kromosomavvik. I denne rapporten er vi kun bedt om å vurdere tidlig diagnostisering av hjertefeil, og ikke andre avvik. Diagnostisering av andre avvik, og da spesielt kromosomavvik er grundig gjennomgått av tidligere rapport fra Kunnskapssenteret (2), og vi gjengir kort det som er relevant for ultralydscreening med måling av nakkeoppklaring fra den rapporten

Nakkeoppklaring kombinert med blodprøver (KUB):

- Sensitiviteten for å identifisere fostre med Downs syndrom ved hjelp av KUB varierte fra 73 til 93 prosent i de inkluderte studiene (for lavrisikopopulasjon), med test positiv-rater fra to til 10 prosent. KUB er den beste screeningmetoden for å påvise økt risiko for kromosomfeil tidlig i svangerskapet.
- Ultralydundersøkelse for strukturelle utviklingsavvik i første trimester kan identifisere strukturelle abnormaliteter, f. eks. anencephalus (manglende hjerne).

---

## Ultralydundersøkelser for påvisning av misdannelser

---

Ved ultralyd dannes bilder av fosteret ved bruk av høyfrekvente lydbølger som igjen genererer et ekko. Rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet gjøres transabdominalt, men det er også mulig å gjøre en transvaginal ultralyd.

En annen variant av ultralyd er Doppler som kan måle blodgjennomstrømning i blodårer hos den gravide og hos fostret. Ved dopplerundersøkelser kan man f.eks måle blodgjennomstrømning i fosterets hjerte og få informasjon om hjertefunksjon.

Ultralydundersøkelse tilbys i dag alle gravide i 17. til 19. svangerskapsuke og har svært høy oppslutning (98 %) (3). Formålet med undersøkelsen er å fastsette termin, få informasjon om antall fostre, morkakens plassering samt fostrets anatomi og utvikling (4). Kun gravide som har indikasjon får i dag tilbud om ultralydundersøkelse i første trimester. Undersøkelsen anbefales utført i svangerskapsuke 11–13 med måling av nakkeoppklaring kombinert med blodprøver (beta hCG og PAPP-A) i Retningslinjer for svangerskapsomsorgen Kap 8.6 Fosterdiagnostikk(4):

*Nyere forskning viser at risikoen for at et foster har kromosomavvik kan vurderes på grunnlag av tidlig ultralyd og kvinnens alder i svangerskapsuke 11-13 med bedømmelse av nakkeoppklaring. Ved å analysere markører i blodprøver i tillegg til ultralyd øker presisjonen av vurderingen. I de tilfellene der fosterdiagnostikk vurderes, anbefaler vi en vurdering ut ifra kvinnens alder, og ikke-invasive undersøkelser i form av blodprøver og tidlig ultralyd i svangerskapsuke 11-13 med vurdering av nakkeoppklaring. Dette vil gi et bedre grunnlag for å vurdere behov for fostervannsprøver. Slik får kvinnen et bedre grunnlag til å fatte beslutning om fostervannsprøve, og vil redusere risikoen for spontanabort ved fostervannsprøve.*

Økt nakkeoppklaring (nuchal translucency, forkortet NT) viser seg som funn av økt væskeansamling i nakken, og er assosiert med økt risiko for avvik. Måling av nakkeoppklaring må utføres i uke 11–13. Ved måling av nakkeoppklaring settes en terskel for hva som anses som avvik fra det normale. Ofte angis < 2,5 mm som normale verdier, mens større væskeansamlinger angis som mulig positive funn med terskler på 2,5 til 3,5 mm eller 95–99 prosent persentilen. Ved positive funn vil den gravide tilbys oppfølging med ny ultralydundersøkelse supplert med blodprøve etter uke 14 (trippeltest) for å vurdere mulighet for andre misdannelser, inklusive kromosomavvik, samt fostervannsprøve. I tillegg tilbys undersøkelse med dopplerultralyd for vurdering av fosterets hjerte-karsystem.

## **Formål med tidlig ultralyd**

Formålet med tidlig ultralyd er å identifisere alvorlige tilstander hos fosteret, som kan være utgangspunkt for tettere oppfølging av den gravide, valg av fødested og planlegging av behandling etter fødsel. Hvis undersøkelsen påviser (alvorlige) avvik kan svangerskapsavbrudd også være aktuelt.

Ultralyd i uke 17-19 er et tilbud til alle gravide, og har høy oppslutning i Norge 98 % (2). Dette er høyere enn for eksempel det nasjonale screeningsprogrammet for brystkreft som har en oppslutning på mellom 60 og 85 % i de ulike fylkene i Norge. Selv om rutinemessig ultralyd karakteriseres som en målrettet undersøkelse og ikke som screening, vil konsekvenser av endringer i tilbudet i prinsippet ha de samme konsekvenser som endringer i nasjonale screeningsprogram.

Screeningsprogram har som formål å bidra til bedre helse, men kan også ha utilsiktede konsekvenser. Man utsetter en frisk populasjon for en diagnostisk undersøkelse for å kunne identifisere noen få med sykdom. Fordi ingen tester er 100 % presise, vil noen alltid bli feildiagnostisert. Hvor stor feilmargin som aksepteres vil variere med type undersøkelse og formål. Ved utredning av fosteravvik, vil forventet nytte være mest mulig riktig påvisning av avvik hos fostre. Mulige skadevirkninger vil være falske positive tester som vil føre til unødvendig engstelse og i verste fall føre til unødvendige tiltak på friske fostre, og falske negative svar som innebærer en uriktig forsikring om at fosteret er friskt.

Ved vurdering av diagnostiske tester er vi både interessert i informasjon om diagnostisk nøyaktighet (sensitivitet, spesifisitet), men også informasjon om hvordan testen fungerer i ulike populasjoner (prediktive verdier). Videre er det en fordel om man kan vise at den diagnostiske informasjonen har klinisk nytte, og bedrer pasientenes prognose eller livskvalitet.

Hvilke krav som skal stilles til diagnostisering er både avhengig av formålet med den diagnostiske testen, og hvordan testen er tenkt brukt i en diagnostisk utredning der andre undersøkelser også vil inngå. Andre land har diskusjoner rundt krav til den diagnostiske utredningen som har endt med å bli veiledende for klinisk praksis. Den britiske nasjonale screeningskomiteen har f.eks foreslått at en screeningundersøkelse for Downs syndrom bør ha en sensitivitet på minst 75 prosent med en falsk positiv rate på mindre enn tre prosent (2). Vi har ikke hatt noen lignende veiledende diskusjon om dette i Norge.

I rapporten av Reinart et al 2008 presenteres følgende nyttefordeling ved ultralyd (2) i utredning av de etiske utfordringer ved rutinemessig ultralyd i svangerskapet (tabell 1).

**Tabell 1 Nyttefordeling ved ultralyd**

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

### Forekomst av misdannelser

Medisinsk fødselsregister (MFR) lager årlig statistikk om alle fødsler i Norge, samt forhold vedrørende svangerskapet og fødsel som er av betydning for barnets helse. Ifølge statistikken for 2008 ble det født 2 742 barn med misdannelse, av disse regnes 1391 som alvorlig misdannelse (tabell 2). Registeret har registrert 55 fostere med alvorlig hjerte-karfeil, av totalt 61894 fødsler eller nemndbehandlede aborter. Dette er et underestimat fordi mange fostere med alvorlig hjertefeil ikke overlever til fødsel, og dermed ikke blir registrert. I en norsk studie med over 29 000 gravide var forekomsten av hjertefeil 0,28 % (3).

**Tabell 2 Forekomst av misdannelser i en norsk fødselskohort 2008<sup>1</sup>**

	Totalt	Levende -født	Dødfødt	Nemndbeh. Aborter
Antall fødte	61894	61233	401	260
Medfødte misdannelser	2991	2742	21	228
Alvorlige medfødte misdannelser	1620	1391	18	211
Nevralrørsdefekt	59	15	1	43
Anencefali	25	4	1	20
Spina bifida	32	10	0	22
Encefalocele	3	1	0	2
Hydrocefalus	19	11	0	8
Mikroti	6	5	0	1
Transposisjon av store kar	29	25	0	4
Hypoplastisk venstre hjertesyndrom	26	13	0	13
Isolert ganespalte	33	30	0	3
Leppespalte eventuelt med ganespalte	79	66	2	11
Øsofagusatresi	17	14	0	3
Anorektal atresi	19	12	0	7
Hypospadi	87	87	0	0
Renal agenesi	8	2		6
Reduksjonsdeformitet av ekstremitet	24	13	1	10
Diafragmahernie	15	11	0	4
Omfalocele	18	6	0	12
Gastroschise	23	15	2	6
Downs syndrom	111	68	0	43

<sup>1</sup> <http://mfr-nesstar.uib.no/mfr/>

---

## Nasjonale retningslinjer i andre europeiske land

---

Eurocat registeret (5) publiserer oversikter over nasjonale retningslinjer for ultralyd screening i 16 europeiske land, siste oversikt er publisert i 2010 (tabell 3). Åtte av de 16 landene anbefaler at alle gravide uansett alder får tilbud om screening for Downs syndrom med serumtest og måling av nakkeoppklaring i svangerskapsuke 11-13/14. Videre anbefaler 11 av 16 land at gravide får tilbud om screening for strukturelle misdannelser, ni av disse tilbyr screening mellom svangerskapsuke 18 og 23, mens Frankrike og Catalonia i Spania også tilbyr screening for strukturelle misdannelser i første trimester.

**Tabell 3: Nasjonale screeningstilbud i enkelte europeiske land (kilde EUROCAT-registeret <sup>2</sup>)**

Land/region	Screening for:	
	Strukturelle misdannelser	Downs syndrom
Belgia	2 trimester	NT 11-13 uke + serumtest
Danmark	Uke 19-20	NT 11-13 uke + serum test
Finland	Uke 18-21	NT 11-13 uke + serum test
Frankrike	Uke 12, 22 og 32	NT 11-13 uke + serum test
Irland	Uke 18	Ikke rutine
Italia	Uke 19-21	På indikasjon
Kroatia	Ikke nasjonal policy	
Malta	Uke 18-20	Ikke rutine
Nederland	Uke 20 på indikasjon	NT 11-14 uke eller serumtest
Spania / Catalonia	Hvert trimester	NT 11-13 uke + serum test
Sverige	Uke 15-18	Ikke nasjonal policy
Sveits	Uke 20-23	NT 11-14 uke + serum test
Storbritannia	Uke 18-20	NT uke 13
Østerrike	Uke 20 og 30	Uke 12 vil bli lagt til programmet

---

<sup>2</sup> <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Prenatal-Screening-Policies.pdf>

NICE har oppdatert sine retningslinjer "Antenatal care – routine care for the healthy woman" i oktober 2010 med blant annet følgende anbefaling om screening for misdannelser(6) :

- Ultralydscreening for misdannelser skal tilbys rutinemessig, vanligvis mellom 18. svangerskapsuke o dager og 20. svangerskapsuke 6 dager.
- Kvinnen skal gis informasjon om formålet med undersøkelsen, for å kunne ta et godt informert valg om de ønsker eller ikke ønsker en ultralydundersøkelse.
- Rutinemessig screening for hjertefeil med nakkeoppklaring anbefales ikke.

---

## **Problemstillinger fra Helsedirektoratet**

---

Alvorlig hjertefeil er en av de vanligste medfødte misdannelsene og antas å ha en prevalens på 4 per 1000 fostere, som er høyere enn det som er registrert i medisinsk fødselsregister. Ved rutineundersøkelsen i uke 17-18 kan noen av disse avdekkes, men mange blir ikke diagnostisert før etter fødsel. Det er derfor et aktuelt spørsmål om det finnes markører eller undersøkelser som kan bedre diagnostisering av hjertefeil før fødsel. Måling av nakkeoppklaring er en mulig indikator for hjertefeil. Kunnskapssenteret fikk følgende spørsmål fra Helsedirektoratet:

### **Ultralyd i uke 11-13, med måling av nakkeoppklaring (og eventuelt kombinert med dobbeltest) for påvisning av hjertefeil hos fosteret**

1. Hvor effektiv er måling av nakkeoppklaring i uke 11-13 for å avdekke hjertefeil hos fosteret?
2. Hvilke feil oppdages ved måling av nakkeoppklaring i uke 11-13, sammenlignet med undersøkelse i uke 17-19?
3. Hvilken betydning har dette for barnets helse?
4. Er det forskjell i behandlingseffekt og prognose hos barn hvor hjertefeil er avdekket etter ultralyd i 11-13 uke, uke 17-19, og der hjertefeil først er påvist etter fødsel?

### **Påvisning av dødelige tilstander vha ultralyd i uke 11-13 og betydning for kvinnens helse**

1. Hvor mange dødelige tilstander oppdages ved ultralyd i uke 11-13, sammenlignet med ultralyd i uke 17-19?
2. Hvilken betydning har tidlig oppdagelse av dødelige tilstander for somatiske forhold hos kvinnen?
3. Hvilken betydning har det for psykisk helse og psykologiske forhold hos kvinnen og mannen? Aktuelle tilstander kan for eksempel være manglende hjerne hos fosteret, trisomi 13 eller 18. Måleparametere kan for eksempel være belastning ved abort.

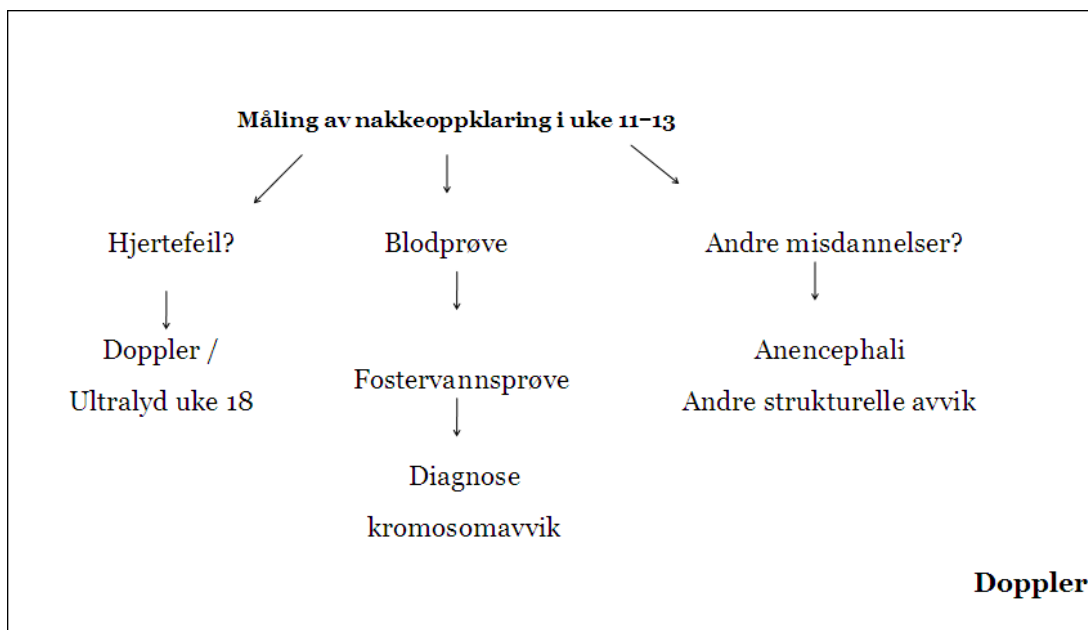
### **I hvilke tilfeller fører påvisning av alvorlige tilfeller til abort?**



Problemstillingen fra Helsedirektoratet reises i forbindelse med evaluering av bioteknologiloven. Dersom det åpnes for endringer i lovverket knyttet til fosterdiagnostikk, vil det kunne ha konsekvenser for diagnostisering av kromosomavvik, hjertefeil og andre avvik.

Måling av nakkeoppklaring er primært utgangspunktet for diagnostisering av kromosomavvik (2), men det er et aktuelt spørsmål om nytten av disse målingene også for diagnostisering av andre misdannelser, herunder hjertefeil (Figur 1).

**Figur 1:**



---

# Metode

Helsedirektoratet har reist flere spørsmål knyttet til ultralyd i uke 11-13 for å påvise hjertefeil hos fosteret. Alle problemstillingene er belyst i Kunnskapssenterets rapport fra 2008 (2). Vi har derfor valgt å søke etter nyere systematiske oversikter for disse problemstillingene. I tillegg søkte vi etter nyere publiserte studier for ultralyd med måling av nakkeoppklaring i uke 11-13 for diagnostisering av hjertefeil, samt pågående studier.

---

## Litteratursøk

---

Søk etter HTA-rapporter og systematiske oversikter med søkeordene (ultrasound\* and pregnan\*), med siste søk oktober 2010

- CRD-databasene
- Cochrane-databasen

Søk etter pågående studier 16. juni 2010 (søkeord ultrasound and pregnan\*)

- WHO ICTRP-databasen

Søk etter primærstudier 03. november 2010 (for søkestrategi se vedlegg 1):

- Medline
- Embase

Inger Norderhaug planla og utførte samtlige søk, basert på søkestrategien i Kunnskapssenterets rapport (2).

---

## Kriterier for å inkludere studier

---

Vi har konkretisert problemstillingen i forhold til PICO (Population, Intervention, Comparator og Outcome) som vist i tabell 4.

**Tabell 4 PICO**

Populasjon	Intervensjon	Sammenligning	Utfall
Gravide	Ultralyd 11-13 uke	Ingen ultralyd	Påvisning av hjertefeil
Fostere	Ultralyd 17-24 uke	Ultralyd i uke 17-24 Selektiv ultralyd	og misdannelser Neonatal dødelighet Prognose Foreldrenes helse Abortrater

---

Studiedesign: Systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte studier, diagnostiske studier.

Dersom vi finner en relevant systematisk oversikt som avklarer en av problemstillingene over, søker vi ikke videre etter litteratur.

---

## Ekklusjonskriterier

---

Diagnostisering av kromosomavvik, Downs syndrom, trisomi.

---

## Utvelgelse av artikler

---

Vi vurderte søkeresultatene for mulig relevante HTA-rapporter, Cochrane-oversikter og diagnostiske studier. Vurderingene er gjort av to personer (INN og VL). Øvrig litteratur er ikke sortert.

Ved gjennomgang av databaser for pågående studier har en person (INN) vurdert mulig relevante studier.

# Resultat

I tillegg til Kunnskapssenterets rapport fra 2008 fikk vi treff på ytterligere én HTA-rapport og 40 Cochrane-oversikter publisert etter 2007. I tillegg søkte vi etter studier i Medline og Embase om diagnostisering av hjertefeil i uke 11-13. Vi vurderte alle titler og abstrakt for å vurdere om rapporten var relevant i henhold til inklusjonskriteriene (tabell 4 metodekapittel). Oversikt over de relevante rapportene er gitt i tabell 5, og studier i tabell 7. Kvalitetsvurdering av de inkluderte rapportene er vist i vedlegg 2.

**Tabell 5 Inkluderte rapporter**

Referanse	Tiltak	Populasjon	Dato for søk	Inkluderte studier	Kvalitet <sup>3</sup>	Utfall <sup>4</sup>
Reinar 2008 (2)	Ultralyd og NT	Alle gravide	November 2007	Systematiske oversikter, RCT, diagnostiske studier	Høy	Misdannelser Prognose foster Kvinnens helse
IQWiG 2008 (7)	Ultralyd og NT	Normal risiko gravide	Februar 2008	RCT og diagnostiske studier	Høy	Misdannelser
Withworth 2010 (8)	Rutine- vs selektiv ultralyd	Alle gravide	September 2009	RCT og kvasi-RCT	Høy	Misdannelser Prognose foster Kvinnens helse Aborthypighet
Nabhan 2010 (9)	Ultralyd	Alle gravide	Mars 2010	RCT	Høy	Kvinnens helse

<sup>3</sup> Kunnskapssenterets sjekkliste vurderer om oversikten har hatt klare kriterier for å søke etter studier, velge ut relevante studier, kvalitetsvurdere og sammenstille resultater, samt sikre mot skjvigheter i alle prosesser. Se vedlegg 2

<sup>4</sup> Kun utfall som er relevant for problemstillingen i dette arbeidet.

---

## Ultralyd med måling av nakkeoppklaring i uke 11–13 for å avdekke hjertefeil

---

Kunnskapssenterets rapport fra 2008 (2), og en metodevurdering (HTA) fra det tyske senteret IQWiG (7) har sammenfattet studier om måling av nakkeoppklaring i uke 11–14 for diagnostisering av hjerte- og karmisdannelser. Som det fremkommer av tabell 4 omfatter disse rapportene studier publisert frem til henholdsvis november 2007 og februar 2008. Vi har også søkt etter nyere publikasjoner for å vurdere om disse gir grunnlag for andre konklusjoner enn det som fremkommer i disse to rapportene.

### Konklusjon Kunnskapssenteret

Kunnskapssenterets rapport konkluderte at ultralyd med måling av nakkeoppklaring ikke skiller tilstrekkelig godt mellom fostre med og uten hjertefeil (lav sensitivitet for å påvise hjertefeil) (2). Konklusjonen baserer seg på en omfattende HTA-rapport fra Kunnskapssenterets svenske søsterorganisasjon SBU som dekker litteratur publisert frem til desember 2005, samt nye studier publisert frem til november 2007.

Reinar og medarbeider skriver følgende (2):

*I SBU-rapporten inkluderte forfatterne åtte studier hvor den diagnostiske verdien av å måle nakkeoppklaring med tanke på å avdekke hjertefeil ble vurdert. De fant at sensitiviteten varierte mellom ni og 29 prosent, ved en testpositiv frekvens på ca én prosent. I studier hvor den testpositive frekvensen var 3,5 til 5 prosent varierte sensitiviteten fra 14 til 36 prosent. Mange av fostrene med hjertefeil hadde også andre misdannelser, og/eller kromosomfeil.*

- *Grunnlaget er 8 kohortstudier fra SBU-rapporten (Westin 2006, Hafner 2003, Hyett 1999, Mavrides 2001, Michalidis 2001, Schwärzler 1999, Hafner 1998, Josefsson 1998), en metaanalyse (Makrymadis) og samt en studie fra 2007 (Muller 2007).*

### Konklusjon IQWiG

IQWiG-rapporten (7) har oppgitt både sensitivitet og spesifisitet fra de inkluderte studiene, noe som gjør det mulig å beregne prediktive verdier. Denne systematiske oversikten inkluderte 14 studier om ultralyd screening for kardiovaskulære misdannelser. Studiene omfattet populasjoner med en prevalens av hjertefeil mellom 0,3–2,7 %, og ultralydundersøkelsen ble utført i første eller andre trimmester, men også senere i noen studier. Vi har gjengitt resultatene fra studiene i denne rapporten i tabell 6. Pga stor heterogenitet mellom studiene valgte forfatterne av IQWiG rapporten ikke å sammenfatte studiene i meta-analyser.

Sensitiviteten for å påvise hjertefeil varierte fra 0,32 til 0,972, med median sensitivitet på 0,504 %. Spesifisiteten varierte fra 0,907 til 1,00 med median spesifisitet på 0,999. I sensitivitetsanalyser kom det frem at det var høyest deteksjonsrate i andre trimester. Basert på medianverdiene ble de prediktive verdiene for kardiovaskulære misdannelser beregnet: positiv prediktiv verdi 0,877 og negativ prediktiv verdi 0,993.

Fem av studiene vurderte ultralyd og måling av nakkeoppklaring i uke 11-14, med terskel fra 2,5- 3 mm, eller over 95 %-persentil for diagnostisering av hjertefeil. Median sensitivitet for disse var 0,167 og spesifisitet 0,986 (tabell 6). Seks studier vurderte ultralyd i uke 16-24 for diagnostisering av hjertefeil. Median sensitivitet var 0,622 og spesifisitet 0,999.

**Tabell 6 Data fra studier inkludert i IQWIG-rapporten (7) om ultralyd for å påvise hjerte- og karmisdannelser**

Studie	N Fostre	Screening- uke	Antall misdannelser	Prevalens %	Sensitivitet	95 % KI for Se	Spesifisitet	95 % KI for Sp	QUADAS- score <sup>a</sup>
Bruns 2006	3664	11-14	20	0,5	0,2	0,057-0,437	0,958	0,951-0,964	5
Carvalho 2002	7339	10-14	26	0,4	0,154	0,044-0,349	0,965	0,961-0,969	8
Haffner 1998	4234	10-13	23	0,5	0,478	0,268-0,694	0,985	0,981-0,988	10
Rustico 2000	4785	13-15	41	0,9	0,098	0,027-0,231	1,00	0,999-1,00	8
Vimpelli 2006	584	11-13+6	6	1,0	0,167	0,004-0,641	0,986	0,973-0,994	9
	<b>Sum 20606</b>		<b>Sum 116</b>		<b>Median 1. trimester: 0,167</b>		<b>Median 1. trimester: 0,986</b>		
Buskens 1996	5319	16-24	62	1,2	0,032	0,004-0,112	0,999	0,998-1,00	10
Carvalho 2002	9277	18-23	40	0,4	0,750	0,588-0,873	0,907	0,901-0,913	8
Jäger 1998	3145	21-24	21	0,7	0,762	0,528-0,918	1,00	0,999-1,00	9
Rustico 1995 a	3079	20-22	14	0,5	0,714	0,419-0,916	0,998	0,996-0,999	8
Rustico 1995 b	3945	20-22	17	0,4	0,529	0,278-0,770	0,999	0,998-1,00	8
Tegnander 2006	29451	18-22	82	0,3	0,427	0,318-0,541	1,00	1,00-1,00	9
	<b>Sum 50271</b>		<b>Sum 219</b>		<b>Median 2. trimester: 0,622</b>		<b>Median 2. trimester: 0,999</b>		
Ogge 2006	6368	>18	58	0,9	0,655	0,519-0,775	0,997	0,996-0,999	8
Kirk 1997	16121	>14	111	0,7	0,658	0,562-0,745	0,999	0,999-1,00	9
Hagemann 2004	3980	14-42	106	2,7	0,972	0,920-0,994	1,00	0,999-1,00	7
	<b>Totalt 101 291</b>		<b>Totalt 627</b>		<b>Median alle trimester: 0,504</b>		<b>Median alle trimester: 0,999</b>		
<p>a)QUADAS-score:                      &gt;9 studien har ingen betydelige mangler                      4-8 studien har noen mangler,                      =&lt; 3 studien har store mangler                      uklar dersom mer enn 7 av 14 spørsmål ikke kan besvares</p>									

## Søk etter nye studier for påvisning av hjertefeil i uke 11-13

Søk i Medline og Embase etter studier publisert i perioden 2007–november 2010 ga treff på 705 publikasjoner, etter gjennomgang av titler og abstrakt fra dette søket synes åtte nye publikasjoner å være relevant for problemstilling ultralyd i uke 11-13 og påvisning av hjertefeil (tabell 7). Tre av disse studiene har vurdert ulike terskler for nakkeoppklaring for diagnostisering av hjertefeil (tabell 8).

**Tabell 7 Nye publikasjoner om ultralyd i uke 11–13 for påvisning av hjertefeil**

Referanse	Undersøkelser	Terskel	Svanger- skapsuke	N totalt N CHD	Utfall
Bas-Budeka 2010	NT Ductus venosus doppler	95 %- og 99 %-persentil	11-13,6	4720 fostere 13 CHD	Sensitivitet Spesifisitet Prediktive verdier Negativ prediktiv verdi
Caliskan 2009	NT Ekkocardiografi og biomarkører	99 %-persentil	11-14	956 gravide	Sensitivitet Spesifisitet Prediktive verdier
Chelli 2009	NT Trippeltest	95 %-persentil		593	
Clur 2008	NT	95 %-persentil + mm-intervaller	11-14	967 68	Type hjertefeil
Dane 2008	NT	≥ 3 mm	11-14	1930	Prognose
Martinez 2010	NT Ductus venosus doppler Ekkocardiografi	95 %- og 99 %- persentil	11-13,6	6120 fostere med normal karyotype	Nytten av doppler som tillegg til NT
Oh 2007	NT Ductus venosus doppler	95 %-persentil	Første trimester	2505	Nytten av doppler som tillegg til NT
Sananes 2010	NT	95 %-persentil ≥ 3 mm og 3,5 mm MoM ≥ 1,5 og 1,75	10-14	12910 fostere med normal karyotype	Sensitivitet Spesifisitet Falsk positiv rate Likelihood ratio ROC



To av disse publikasjonene har sammenlignet diagnostisk nøyaktighet ved ulike terskler for nakkeoppklaring (Bas Bodeka (10), Sananes (11)), den ene studien har også beregnet ROC (receiver operating characteristic) (11). Resultatene i disse studiene viser at det er en avveining mellom høy sensitivitet og spesifisitet. Ved høyere terskler for nakkeoppklaring (for eksempel 3,5 mm eller 99 %-persentil) reduseres sensitiviteten, dvs færre fostere med hjertefeil oppdages, men samtidig blir spesifisiteten noe bedre, det vil si færre falske positive funn (tabell 8).

**Tabell 8 Ultralyd i uke 11-13 for påvisning av hjertefeil, resultater fra nye studier**

	Terskel	Se	Sp	PPV	NPV	FPR	LH+
Bas-Bodeka 2010 (10)	99 %	0,25	0,985	0,322	0,998		
	95 %	0,454	0,92	0,015	0,998		
Caliskan 2010	99 %	0,286	0,821	0,0116	0,993		
Sananes 2010 (11)	≥ 3,5 mm	0,273	0,983			0,0173	0,217
	≥ 3,0 mm	0,455	0,933			0,0667	0,117
	≥ 95 %	0,545	0,916			0,0842	0,130
	NT ≥1.75 MoM	0,455	0,937			0,0632	0,123

Se: sensitivitet, Sp: spesifisitet, PPV: positiv prediktiv verdi, NPV: negativ prediktiv verdi

FPR: falsk positiv rate, LH+: positiv sannsynlighetsrate

Sananes har også beregnet ROC-kurven, der sanne positive (sensiviteten) plottes mot falsk positiv rate (1-spesifisitet) for absolutte verdier (mm) for nakkeoppklaring (11). Arealet under kurven beskriver hvor godt nakkeoppklaring diskriminerer mellom fostere med og uten hjertefeil. ROC-verdien var 0,741 (95 % KI 0,646 -0,836)

### **Søk etter nyere studier om hvilke type hjertefeil som påvises**

Et foreløpig søk i Medline og Embase etter studier publisert i perioden 2007–2010 (vedlegg 1 søkestrategi) ga 709 treff, hvorav 189 mulig relevante studier. Vi har ikke identifisert nye publiserte RCT, men flere observasjonsstudier om type hjertefeil som kan oppdages (vedlegg 2).

Fra søk i databaser etter pågående studier har vi identifisert en kohortstudie som vurderer nakkeoppklaring for å avdekke misdannelser, men ingen RCT (tabell 9).

**Tabell 9 Pågående studier (søke-term: nuchal translucency): Ingen RCT**

Populasjon	Intervensjon	Design	N	Periode	Studieleder og Id
Pregnant women 12-14 weeks	NT examination for fetal abnormalities	Kohort	600	2008-	Sheba Medical Center, Israel NCT00943189

---

### Hvilke feil oppdages hvis nakkeoppklaring måles i uke 11–13, sammenlignet med undersøkelse i uke 17–19?

---

Rapporten til Reinar og medarbeidere (2) henviser til en RCT som direkte sammenlignet rutineultral lyd i uke 12 og uke 18, for påvisning av hjertefeil (NUPP-studien).

Studien er omtalt som følger:

*Studien hadde totalt 39 572 graviditeter, 36 108 fostre var med i analysen; som hadde to grupper: gruppe 1 (ultral lyd uke 12): 18 053, gruppe 2 (ultral lyd uke 18): 18 055. Resultatet av undersøkelse i første trimester: Sensitiviteten for å avdekke hjertefeil var 11 prosent. Andel testpositive var 0,09 prosent. Resultatet av undersøkelsen i andre trimester: Sensitiviteten var 15 prosent. Testpositive: 0,10 prosent. Forskjellen i sensitivitet var ikke statistisk signifikant.*

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

*Konklusjon fra SBU-rapporten:*

*Sannolikt oppdages færre av de befintlige hjertefelen når rutineultral lydundersøkningen utføres ved 12 istället for ved 18 graviditetsvecker. Dette gjelder even om 12 vekorsundersøkningen inkluderer en nakkeoppklarningsmätning och om ökad nakkeoppklaring utgjör indikasjon för utvidgad fosterhjärtundersökning vid 18-22 graviditetsvecker. Det vitenskapeliga underlaget är dock otillräckligt för att dra säker slutsats.*

Konklusjonen er basert på fire kohortstudier, hvorav tre ble gjennomført blant uselekterte populasjoner av gravide og én blant høyrisikogravide.

IQWiG-rapporten (7) inkluderte ni studier om screening i første trimester for å påvise misdannelser (tabell 10) og 10 studier om screening i andre trimester (tabell 11).

Studiene om screening i første trimester omfattet ultralydscreening med måling av nakkeoppklaring, med terskel over 95 % KI eller over 2,5–3 mm. Prevalens av misdannelser varierte fra 1,0 til 6,5 % hvilket indikerer at studiene omfattet populasjoner med ulik risiko. Sensitiviteten for å påvise misdannelser varierte fra 0,078 til 1,0, med median sensitivitet på 0,341. Spesifisiteten varierte fra 0,817 til 1,0, med median spesifisitet på 0,975.

Studiene med screening i andre trimester rapporterte sensitivitet fra 0,119 til 0,828, med median sensitivitet på 0,649. Spesifisiteten varierte fra 0,994 til 1,0 med median spesifisitet på 0,999.

**Tabell 10 Data fra studier inkludert i IQWIG-rapporten (7) om ultralyd i første trimester for å påvise alle typer misdannelser**

Studie	N	Terskel for nakke-oppløring (NT)	Antall misdannelser	Prevalens %	Sensitivitet	95 % KI for Se	Spesifisitet	95 % KI for Sp	QUADAS-score <sup>a</sup>
Böhmer 2003	199	NT > 95 % KI	13	6,5	1,00	0,753 – 1,000	0,817	0,754-0,870	8
D'Ottavio 1998	4080	NT >3 mm	88	2,2	0,341	0,243 – 0,450	1,000	0,999-1,000	5
Hafner 1998	4233	NT > 2,5 mm	73	1,7	0,247	0,153 – 0,361	0,987	0,983-0,990	10
Horner 2002	1252	NT > 95% KI	53	4,2	0,623	0,479-0,752	0,982	0,972-0,988	8
Josefsson 1998	1460	NT >3 mm	25	1,7	0,360	0,180-0,575	0,913	0,897-0,927	9
Kelekci 2004	600	NT > 95% KI	6	1,0	0,667	0,223-0,957	0,961	0,942-0,975	5
Kornman 1996	439	NT >3 mm	7	1,6	0,268	0,037-0,710	0,951	0,927- 0,970	5
Saltvedt 2005	16260	NT > 95% KI	333	2,0	0,078	0,052-0,112	0,975	0,972-0,977	11
Srisupundit 2006	596	NT > 95% KI	24	4,0	0,333	0,156-0,553	0,988	0,975-0,995	7
	Sum 29119		Sum 622	Median 2,0	Median 0,341		Median: 0,975		
a)QUADAS-score: >9 studien har ingen betydelige mangler 4-8 studien har noen mangler, =< 3 studien har store mangler uklar dersom mer enn 7 av 14 spørsmål ikke kan besvares									

**Tabell 11 Data fra studier inkludert i IQWIG-rapporten (7) om ultralyd i andre trimester for å påvise alle typer misdannelser**

Studie	N	Antall Misdannelser	Prevalens %	Sensitivitet	95 % KI for sensitivitet	Spesifisitet	95 % KI for spesifisitet	QUADAS-score <sup>a</sup>
Anderson 1995	7880	144	1,8	0,583	0,498 – 0,665	0,999	0,998-0,999	7
Buskens 1996	5319	118	2,2	0,119	0,066 – 0,191	0,999	0,997-0,999	10
D'Ottavio 1998	4050	58	1,4	0,828	0,706 – 0,914	0,999	0,998-1,00	5
Jäger 1998	3145	80	2,5	0,725	0,614 - 0,819	1,00	0,999-1,000	9
Jorgensen 1999	27844	74	0,3	0,486	0,369 - 0,606	0,999	0,998-0,999	10
Magriples 1998	911	28	3,1	0,714	0,513-0,868	0,994	0,987-0,998	5
Saari-Kemppainen 1994	4353	38	0,9	0,474	0,310 - 0,642	0,997	0,995- 0,999	8
Sahinoglu 2001	8511	110	1,3	0,782	0,693-0,855	0,999	0,998-0,999	8
Stefos 1999	7236	162	2,2	0,802	0,733-0,861	0,999	0,998-1,00	7
Taipale 2004	4789	33	0,7	0,485	0,308 – 0,665	1,00	0,99 – 1,00	11
	Sum 74038	Sum 845	Median 1,6	Median 0,649		Median: 0,999		
<p>a)QUADAS-score:            &gt;9 studien har ingen betydelige mangler            4-8 studien har noen mangler,            =&lt; 3 studien har store mangler            uklar dersom mer enn 7 av 14 spørsmål ikke kan besvares            KI = Konfidensintervall</p>								

---

## Rutinemessig ultralyd versus selektiv ultralyd

---

Withworth og medarbeidere (8) sammenlignet rutinemessig ultralyd med selektiv ultralyd. To av de inkluderte studiene rapporterte antall misdannelser som ble påvist hos fosteret, studiene omfattet totalt 17 158 graviditeter hvorav 387 fostere med misdannelser. Selv om rutinemessig ultralydsundersøkelse før 24. svangerskapsuke økte sjansen for å påvise alvorlige misdannelser hos fostret sammenlignet med kontrollgruppen (tabell 12), ble kun 16 % av de faktiske misdannelsene påvist før 24. svangerskapsuke.

**Tabell 12 Resultater fra rutinemessig ultralyd før uke 24 versus selektiv ultralyd**

Utfall	Design N totalt	Hendelser Rutine UL/selektiv UL	Effektestimert RR [95% KI]	Kvalitet (GRADE)*
Påvisning av alvorlige anomalier	2 RCT 387	67 av 206 (32,5 %)/ 18 av 181 (9,9 %)	3,19 [ 1,99, 5,11 ]	⊕⊕○○ Lav
Påvisning av misdannelser	2 RCT 387	33 av 206 (16,0 %)/ 8 av 181 (4,4 %)	3,46 [ 1,67-7,14 ]	⊕⊕○○ Lav

\*GRADE-kategorier:

Høy kvalitet: Det er lite sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimert.

Middels kvalitet: Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimert. Videre forskning kan også endre estimert.

Lav kvalitet: Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimert. Videre forskning vil sannsynligvis endre estimert.

Svært lav kvalitet: Effektestimert er svært usikkert.

GRADE-vurderingen er gjengitt slik den er vurdert av Withworth og medarbeidere. For informasjon om kriterier se ref (8)

---

## Påvisning av hjertefeil i uke 11–13, uke 17–19 eller etter fødsel. Betydning for behandling og barnets helse.

---

Tidlig ultralyd kan identifisere alvorlige tilstander hos fosteret som kan være utgangspunkt for nøyere oppfølging av den gravide, valg av fødested og planlegging av behandling etter fødsel. Vi fant ingen systematiske oversikter eller studier som har vurdert om tidlig ultralyd gir bedre prognose for fosteret, sammenlignet med ultralyd i uke 17–18. En systematisk oversikt har sammenlignet ultralyd før uke 24 med selektiv ultralyd (8). Vi fant ingen registrerte pågående studier som vurderer tidlig ultralyd i uke 11–13 og betydning for fosterets prognose.

Whitworth og medarbeidere (8) sammenfattet studier som sammenlignet ultralyd før uke 24 med selektiv ultralyd (tabell 13). Oversikten inkluderte 10 studier som hadde vurdert perinatal død uansett årsak og perinatal død der fostre med dødelige avvik var ekskludert. Forfatterne fant ingen forskjell mellom rutinemessig ultralydsundersøkelse tidlig i svangerskapet og kontrollgruppen når det gjelder perinatal mortalitet.

**Tabell 13 Rutinemessig versus selektiv ultralyd (8)**

Utfall	Design N totalt	Hendelser Rutine UL/selektiv UL	Effektestimert RR [95 % KI]	Kvalitet (GRADE)*
Perinatal død	10 RCT	132 av 17972 (0,73 %) 146 av 17763 (0,82 %)	0,89 [ 0,70 - 1,12 ]	⊕⊕⊕○ Middels
Perinatal død (fostre med dødelige avvik ekskludert)	8 RCT	92 av 17256 95 av 17075	0,96 [ 0,72, 1,27 ]	⊕⊕⊕○ Middels

\*GRADE-kategorier:

Høy kvalitet: Det er lite sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimert.

Middels kvalitet: Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimert. Videre forskning kan også endre estimert.

Lav kvalitet: Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimert. Videre forskning vil sannsynligvis endre estimert.

Svært lav kvalitet: Effektestimert er svært usikkert.

GRADE-vurderingen er gjengitt slik den er vurdert av Withworth og medarbeidere. For informasjon om kriterier se ref (8)

## Påvisning av dødelige tilstander ved hjelp av ultralyd i uke 11–13 og betydning for kvinnens helse

Reinar og medarbeidere (2) har en omfattende gjennomgang av ultralyd og betydning for mors helse. De konkluderer følgende:

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

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

Nabhan og medarbeidere vurderte to måter å informere om resultater ved rutineultral lyd (9). Ved såkalt "high feedback" får den gravide forklart resultatet av ultralydundersøkelsen og samtidig se på bildene, mens ved "low feedback" forklares funnene uten av den gravide får se bildene. Resultatene fra de fire inkluderte studiene ga ikke grunnlag for å konkludere om hvilke feedback-strategier som ga minst engstelse hos den gravide.

Whitworth og medarbeidere (8) vurderte ultralyd før uke 24 versus selektiv ultralyd. En av de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene evaluerte betydningen av tidlig ultralyd for mor. Færre mødre i screenet gruppe var bekymret for sin graviditet (RR 0,80 95 % KI 0,65-0,99).

---

## **Aborthyppighet som følge av ultralyd**

---

Withworth og medarbeidere (8) viste at antall selvvalgte svangerskapsavbrudd som følge av ultralyd er lav (24 av 14 237 svangerskap), men likevel signifikant flere enn for gravide som fikk selektiv ultralyd (10 av 14019 svangerskap) RR 2,23 95 % KI 1,10-4,54.



---

# Implikasjoner for praksis

Tilbud om ultralyd i svangerskapet er frivillig, men har høy oppslutning blant gravide. Oppslutningen er for eksempel høyere enn for de nasjonale screeningsprogrammene for kreft. Endringer i ultralydtilbudet vil derfor kunne ha omfattende konsekvenser, som i prinsippet vil kunne sammenlignes med endringer i nasjonale screeningsprogram.

Tilbud om ultralyd i uke 17-19 er frivillig, det er derfor viktig å gi de vordende foreldre god og balansert informasjon om mulige konsekvenser ved undersøkelsen. Få diagnostiske tester kan gi svar som er hundre prosent sikre. Ultralyd for gravide i uke 11–13 for å påvise misdannelser vil ha konsekvenser som fordeler seg som ulike sannsynligheter for sanne positive, falske positive, sanne negative og falske negative. Hvordan disse sannsynlighetene fordeler seg, er blant annet avhengig av hvilke terskler for nakkeoppklaring som settes for positive funn. For å illustrere mulige konsekvenser har vi valgt å fremstille resultater for ultralyd i uke 11–13 og 17–18 for påvisning av hjertefeil og misdannelser.

I praksis vil en tidlig ultralydundersøkelse med måling av nakkeoppklaring ha som hensikt å avdekke både kromosomavvik og mulig hjertefeil. I dette notatet ser vi kun på diagnostisering av hjertefeil, fordi diagnostisering av kromosomavvik er tilstrekkelig utredet i en tidligere rapport (2).

Diagnostisering av hjertefeil og andre misdannelser er avhengig både av type utstyr og kompetanse til den som utfører undersøkelsen.

Forfatterne av IQWiG-rapporten (7) utførte sensitivitetsanalyser for å undersøke hvilke faktorer som påvirket deteksjonsratene for misdannelser. Disse analysene viste at kvalifikasjoner til den som gjennomførte undersøkelsen og senteret var av betydning for deteksjonsrater. Mer avansert ultralydutstyr kunne i noen grad kompensere for manglende kvalifikasjoner til den som gjør undersøkelsen.

Dette er også i tråd med funn i en norsk studie som både var inkludert i IQWiG-rapporten (3) og som er beskrevet av Reinart og medarbeidere (2) som følger: *I oppdateringssøket fant vi en ny norsk studie hvor forfatterne har vurdert hvordan helsepersonells (sonograf/jordmor) erfaring påvirker i hvilken grad hjertefeil oppdages ved den rutinemessige ultralydundersøkelsen i andre trimester (3). Da-*

taene i denne studien var fra 1991 til 2001, og helsepersonell med erfaring fra mer eller mindre enn 2000 ultralydundersøkelser ble sammenliknet. Hos 29 035 foster ble 35 av 82 (43 prosent) alvorlige hjertefeil oppdaget ved rutinemessig ultralydundersøkelse. Forskjellen mellom helsepersonell med mye og mindre erfaring var 52 versus 32,5 prosent for store hjertefeil, 44 versus 27 prosent for isolerte hjertefeil og for hjertefeil som var assosiert med andre utviklingsavvik 58 versus 39 prosent.

---

## Scenario 1: Ultralyd i uke 11–13 og uke 16–24 for å påvise hjertefeil

---

For å illustrere konsekvensene ved måling av nakkeoppklaring for å diagnostisere hjertefeil, har vi beregnet effekter av screening i uke 11–13 og uke 16–24 for en norsk kohort av gravide. Vi har anvendt medianverdiene fra studiene i IQWiG-rapporten som utgangspunkt for beregningene (tabell 6). Utgangspunktet er en kohort med 61894 gravide, noe som tilsvarer de gravide i Norge som i 2008 resulterte i fødsel eller nemndbehandlet abort (tabell 2). Vi antar at alle får utført ultralyd i første trimester med måling av nakkeoppklaring. Vi antar at prevalensen av fostere med hjerte- og karmisdannelser er mellom 0,28 % (3) og 0,8 % (innspill fra fagfeller)<sup>5</sup>. Det betyr at antall fostre med hjertefeil er et sted mellom 175 og 495.

I eksempelet under vil mellom 893 og 942 gravide ha positive funn ved ultralydundersøkelse i første trimester, hvorav mellom 29 - 83 er gravide med et foster med hjertefeil og 864 er falske positive funn (tabell 14). Av 61 894 som screenes vil mellom 60952 og 61 000 ha negative funn, og mellom 146 -412 av disse er falske negative (tabell 14).

Ved screening i andre trimester oppdages mellom 115 og 326 fostre med hjertefeil, og 60-169 gravide har falske positive funn (tabell 14).

Disse regnestykkene viser at ved ultralydscreening i uke 11-13 er deteksjonsraten for hjertefeil lav, kun 18 % av fostre med hjertefeil identifiseres. Samtidig er de fleste positive funn falske positive. Av 100 positive tester vil 3 - 9 være sanne positive (positiv prediktiv verdi 0,032 – 0,087).

Ved screening i andre trimester er deteksjonsraten for sanne hjertefeil betydelig høyere. De fleste med positive funn er fostre med hjertefeil. Av 100 positive tester vil 65 - 84 være sanne positive (positiv prediktiv verdi 0,649 -0,841).

---

<sup>5</sup> For enkelthets skyld ser vi bort fra flerlingsvangerskap

**Tabell 14 Eksempel ved ultralydscreening i første eller andre trimester for påvisning av hjertefeil**

	Første trimester NT terskel >2,5-3,0 mm Median sensitivitet: 0,167 Median spesifisitet: 0,986	Andre trimester Median sensitivitet 0,658 Median spesifisitet: 0,999
Antall positive funn	893 - 942	177 -387
Sanne positive	29 - 83	115 -326
Falske positive	860 - 864	61 - 62
Antall negative funn	60952 - 61001	61717 -61507
Sanne negative	60538 - 60855	61657 - 61337
Falske negative	146 - 412	60 -169

Forutsetninger: Prevalens av hjerte-karmisdannelser er antatt å være mellom 0,28 % og 0,8 %, hvilket utgjør mellom 175 – 495 fostre.  
NT= Nuchal tranlucency eller Nakkeoppklaring

### Betydningen av ulike terskler for nakkeoppklaring

Studiene i IQWiG-rapporten har en terskel for nakkeoppklaring ( $\geq 2,5$ -3 mm eller  $\geq 95$  %-persentilen) som er lavere enn den som ifølge norske eksperter brukes i utredning av gravide i dag ( $\geq 3,5$  mm eller  $\geq 99$  %-persentilen) for å vurdere risiko for hjertefeil. Det er derfor betimelig å stille spørsmål til relevansen av disse studiene, og ikke minst vurdere hvilke terskler som gir best prediksjon av hjertefeil.

I det oppdaterte søket fant vi to studier som har vurdert ulike terskler for nakkeoppklaring ved diagnostisering av hjertefeil (tabell 7 og 8).

Studien til Sananes og medarbeidere oppgir diagnostisk nøyaktighet for ulike terskler for nakkeoppklaring (11). Ved en terskel på  $\geq 3$  mm for nakkeoppklaring oppdages flere fostere med hjertefeil enn ved terskel på  $\geq 3,5$  mm. Falske positive et større problem ved en terskel på  $\geq 3$  mm enn ved en terskel på  $\geq 3,5$  mm (tabell 15). Om vi anvender resultatene fra studien til Bas-Bodeka ville det ikke gitt vesentlige endringer i resultatene (10).

**Tabell 15 Diagnostisering av hjertefeil ved ulike terskler for nakkeoppklaring**

	Terskel $\geq 3$ mm Sensitivitet: 0,455 Spesifisitet: 0,933	Terskel $\geq 3,5$ mm Sensitivitet 0,273 Spesifisitet: 0,983
Antall positive funn	4215 - 4314	1115 -1197
Sanne positive	79 -225	48 -135
Falske positive	4089 - 4110	1062 - 1068
Antall negative funn	57508 - 57704	60779 - 60697
Sanne negative	57310 - 57610	60337 - 60651
Falske negative	95 - 270	127 - 360

Forutsetninger: Prevalens av hjerte-karmisdannelser er 0,28 % og 0,8, hvilket utgjør 175 -495 fostre.

---

## Scenario 2: Ultralyd i første eller andre trimester for å påvise misdannelser

---

Som eksempel har vi tatt utgangspunkt i en kohort med 61 894 gravide (tilsvarende en norsk kohort med gravide – tabell 2) og tester alle i første trimester med ultralyd og nakkeoppklaring, eller tester alle i andre trimester for misdannelser (kun ultralyd). Vi antar at prevalensen er 4,8 % for alle typer misdannelser (tabell 2), hvilket betyr at 2991 av 61 894 er gravide med et barn med misdannelser<sup>6</sup>. Dette anslaget er trolig en underestimert fordi spontanaborterte fostere ikke er medregnet. For utregninger benyttes medianverdier for sensitivitet og spesifisitet fra IQWiG-rapporten; tabell 10 for screening i første trimester og tabell 11 for screening i andre trimester.

Ved screening i første trimester vil over halvparten av gravide som har positive funn på ultralyd (økt nakkeoppklaring) være falske positive, mens det er få falske positive (dog noen) ved screening i andre trimester (tabell 16). Den positive prediktive verdien viser sannsynligheten for at en gravid som avlegger positiv test faktisk bærer et foster med misdannelser. Ved screening i første trimester er den positive prediktive verdien 0,465 og i andre trimester 0,976. Tilsvarende viser den negative prediktive verdien hvor stor andel med negativ test som er korrekt diagnostisert. Ved screening i første trimester er den negative prediktive verdien 0,959 og ved screening i andre trimester 0,978.

**Tabell 16 Eksempel ultralydscreening for misdannelser i 1. eller 2. trimester av en populasjon på 61 894 gravide**

	Ultralydscreening første trimester Sensitivitet: 0,341 Spesifisitet: 0,975	Ultralydscreening andre trimester Sensitivitet 0,649 Spesifisitet 0,999
Antall positive funn	2493	2000
Sanne positive	1020	1941
Falske positive	1473	59
Antall negative funn	59401	59894
Sanne negative	57430	58844
Falske negative	1971	1050

Forutsetninger:

Antar 4,8 % prevalens av misdannelser (2991 av 61 894 har misdannelser)

---

---

<sup>6</sup> For enkelthets skyld ser vi bort fra flerlingesvangerskap

---

# Diskusjon

Denne gjennomgangen av rapporter som har vurdert konsekvenser av tidlig ultralyd for å påvise hjertefeil, viser at undersøkelser basert på tidlig ultralyd med måling av nakkeoppklaring skiller dårlig mellom friske fostre og fostre med hjertefeil. Ved ultralyd i uke 11–13 oppdages færre hjertefeil enn ved undersøkelser i uke 17–19, og de fleste funn ved tidlig ultralyd er falske positive. Nyttet ved en negativ ultralyd (det vil si ingen funn av misdannelser) vil med relativ høy sannsynlighet gi den gravide en forsikring om at fostret ikke har misdannelser eller avvik. En positiv ultralyd i første trimester vil derimot kunne føre til engstelse hos den gravide, og hos over halvparten vil dette være engstelse uten grunn.

I praksis vil en tidlig ultralydundersøkelse med måling av nakkeoppklaring først og fremst ha som hensikt å avdekke kromosomavvik. Vurdering av nakkeoppklaring for påvisning av kromosomavvik har ikke vært en del av dette oppdraget. Men problemstillingene er likevel knyttet sammen. Dersom en gravid har en positiv test på nakkeoppklaring, men negativ blodprøve og eventuell fostervannsprøve, vil det kunne reise spørsmål om risiko for andre avvik, inkludert mulighet for hjertefeil. Mange fostre med kromosomavvik har også hjertefeil, men det er også mange fostre med hjertefeil som ikke har kromosomavvik. Dersom det åpnes for ultralydundersøkelse for diagnostisering av kromosomavvik, slik mange land i Europa har tilbud om, kan det være behov for å avklare hvordan gravide med positiv nakkeoppklaring og negative funn på kromosomavvik skal håndteres.

Ved måling av nakkeoppklaring settes en terskel for positive funn. Mange av studiene vi har vurdert, har hatt en terskel for nakkeoppklaring på  $\geq 95$  %-persentilen eller  $\geq 2,5$ – $3,0$  mm, mens i praksis i Norge benyttes en høyere terskel på  $\geq 3,5$  mm eller  $\geq 99$  %-persentilen. Resultatene fra nyere studier som har sammenlignet diagnostisk treffsikkerhet ved ulike terskler, viser at høyere terskel for nakkeoppklaring gir bedre spesifisitet, men på bekostning av sensitiviteten. I praksis betyr dette at noen færre hjertefeil oppdages, men samtidig reduseres antall falske positive.

Den britiske nasjonale screeningskomiteen har foreslått at en screeningundersøkelse for Downs syndrom bør ha en sensitivitet på minst 75 prosent med en falsk positiv rate på mindre enn tre prosent (2). Som følge av dette tilbys ultralyd med måling av nakkeoppklaring i uke 11–13 for å undersøke for Downs syndrom. Ingen av studiene på ultralyd i første trimester, verken de som er inkludert i denne rapporten eller ny-

ere publikasjoner, har en sensitivitet i nærheten av 75 prosent (se tabell 6 og 8). De fleste studiene rapporterer spesifisitet mellom 93 og 100 prosent, noe som tilsvarer en falsk positiv rate mellom 0 og 7 prosent. Vi har ikke hatt noen tilsvarende veiledende diskusjon i Norge om hva som er rimelig å akseptere for diagnostisering av fosteravvik.

I praksis vil valg av terskel sammen med kvalitet på utstyret, men også kompetansen til den som utfører undersøkelsen ha betydning for forholdet mellom sanne og falske positive.

Tidlig ultralyd kan være et redskap for å velge ut gravide som bør følges tettere under graviditeten. I praksis følges positive funn opp med ny ultralyd, eventuelt med dopplerundersøkelse og ekkokardiografi. Vi har ikke vurdert den sammensatte effekten ved en slik diagnostisk strategi for å påvise hjertefeil.

Litteraturen viser at nær halvparten av fostre med hjertefeil kan diagnostiseres ved ultralyd i uke 17–19. Betydningen av dette er bedre oppfølging av den gravide, mulighet for å planlegge fødsel ved et sykehus med nødvendig kompetanse og muligheter for å behandle den nyfødte etter fødsel. Dersom det anses som hensiktsmessig å påvise hjertefeil i uke 11–13, må man også vurdere konsekvensene av de supplerende undersøkelsene som da er nødvendige for å følge opp positive funn. Aktuelle undersøkelser er doppler og ekkokardiografi for å vurdere hjertefunksjon, og blodprøver og eventuelt fostervannsprøve for å vurdere tilstedeværelse av kromosomfeil. To Cochrane-oversikter har vurdert dopplerundersøkelser for gravide med høy- og lavrisikosvangenskap (12;13). Disse konkluderer med at det ikke er vist at dopplerultralyd medfører risiko for fosteret, men dette kan heller ikke utelukkes (12;13). Dette er samme konklusjon som Reinart og medarbeidere kom frem til (2).

Det kan være flere formål med å utføre tidlig ultralyd. På problemstillingen om det er forskjell i behandlingseffekt og prognose hos barn hvor hjertefeil er avdekket etter ultralyd i uke 11–13 eller uke 17–19 eller der hjertefeil først er påvist etter fødsel, er det foreløpig begrenset dokumentasjon. Vurdering av prognose er også komplisert fordi en mulighet som følge av diagnostisering kan være svangerskapsavbrudd.

Dersom ultralydundersøkelsen har som formål å informere foreldre eller forberede fødested og tiltak etter fødsel, vil det være mest hensiktsmessig med en så presis diagnostisering som mulig fremfor en tidlig diagnostisering. Falske positive funn på ultralyd er vist å øke den gravides angstnivå gjennom hele graviditeten, også etter at funnene er avkrefte (2).

Ved diagnostisering av kromosomavvik vil ultralyd, sammen med biokjemiske tester, redusere antall gravide som tar fostervannsprøve (punkt 5). Også ved diagnostisering av hjertefeil gjøres ofte invasiv diagnostikk for å utelukke kromosomfeil og for å kunne gi den gravide bedre informasjon om prognosen.

Et annet formål med tidlig ultralyd kan være mulighet for å korrigere misdannelser in utero, for å hindre utvikling av større skader. Dette er ikke en relevant problemstilling i Norge i dag og anses som eksperimentell virksomhet. Internasjonalt pågår det noen få randomiserte kontrollerte studier som vurderer fosterkirurgi.

Gjennomgang av internasjonale retningslinjer viser at to av 16 land (Frankrike og Spania) har inkludert screening for misdannelser i slutten av første trimester i det nasjonale screeningsprogrammet, 10 av 14 land tilbyr screening for strukturelle misdannelser i 15.–23. uke, ett land har undersøkelse kun på indikasjon og ett land har ingen screeningpolicy (tabell 2).

---

## **Behov for forskning**

---

Det er behov for bedre diagnostisering av hjertefeil i svangerskap. Det trengs både studier som ser på betydningen av opplæring av personalet som utfører undersøkel-sene og studier som vurderer betydningen av utvikling av ultralydteknologien. Det er også behov for studier som vurderer metoder for å støtte gravide og deres partne-re til å kunne ta velinformerte valg i forhold til ultralydundersøkelser i svangerska-pet.

---

# Konklusjon

Tidlig ultralyd i uke 11-13 med måling av nakkeoppklaring skiller dårlig mellom friske fostre og fostre med hjertefeil. Ved ultralyd i uke 11-13 oppdages færre hjertefeil enn ved undersøkelser i uke 17-19, og de fleste funn ved tidlig ultralyd er falske positive. Nytteten ved en negativ ultralyd (det vil si ingen funn av misdannelser) vil med relativ høy sannsynlighet gi den gravide en forsikring om at fostret ikke har misdannelser eller avvik. En positiv ultralyd i første trimester vil derimot kunne føre til engstelse hos den gravide, og hos over halvparten vil dette være engstelse uten grunn.

## **Hvor effektiv er måling av nakkeoppklaring i uke 11-13 for å avdekke hjertefeil hos fosteret?**

- Ultralyd i første trimester med måling av nakkeoppklaring skiller dårlig mellom friske fostre og fostre med hjertefeil.
- Kvalifikasjonene og erfaringene både til den som gjennomførte undersøkelsen og senteret har betydning for påvisningsratene.

## **Hvilke feil oppdages ved måling av nakkeoppklaring i uke 11-13, sammenlignet med undersøkelse i uke 17-19?**

- Ved ultralyd i uke 11-13 oppdages færre hjertefeil enn ved undersøkelser i uke 17-19, og de fleste funn er falske positive. Ultralyd med måling av nakkeoppklaring har lav sensitivitet (under 0,5) både ved lav terskel for nakkeoppklaring ( $\geq 3,0$  mm eller 95 %-persentil) og ved høyere terskel ( $\geq 3,5$  mm eller 99 %-persentil).

## **Hvilken betydning har dette for barnets helse?**

- Over halvparten av fostre med hjertefeil kan diagnostiseres ved ultralyd i uke 17-19. Betydningen av dette er bedre oppfølging av den gravide, planlegging av fødsel og muligheter for å behandle den nyfødte etter fødsel.
- Vi fant ingen systematiske oversikter eller randomiserte kontrollerte studier om betydning av tidlig ultralyd (uke 11-13) for fosterets prognose, og heller ingen registrerte pågående studier.



**Er det forskjell i behandlingseffekt og prognose hos barn hvor hjertefeil er avdekket etter ultralyd i uke 11–13, sammenlignet med uke 17–19 og der hjertefeil først er påvist etter fødsel?**

- Vi fant ingen systematiske oversikter eller studier som har vurdert om tidlig ultralyd gir bedre prognose for fosteret, sammenlignet med ultralyd i uke 17–19.

**Hvor mange dødelige tilstander oppdages ved ultralyd i uke 11–13, sammenlignet med ultralyd i uke 17–19?**

- Det er begrenset hvor mange utviklingsavvik som kan oppdages i første trimester, vi identifiserte flere pågående studier.

**Hvilken betydning har tidlig oppdagelse av dødelige tilstander for somatiske forhold hos kvinnen?**

- Vi har ikke funnet systematiske oversikter som har vurdert somatiske forhold, og vi har ikke søkt etter eller vurdert primærstudier.

**Hvilken betydning har tidlig oppdagelse av dødelige tilstander for psykisk helse og psykologiske forhold hos kvinnen og mannen? Aktuelle tilstander kan for eksempel være manglende hjerne hos fosteret, trisomi 13 eller 18. Måleparametere kan for eksempel være belastning ved abort.**

- Positive funn med ultralyd øker angstnivået hos gravide, og selv i tilfeller der dette avkrefte senere, er angstnivået høyere i resten av svangerskapet.
- Kvinner som tok abort på grunn av funn på ultralyd hadde ikke signifikant endring i psykisk helse.

**I hvilke tilfeller fører påvisning av alvorlige tilfeller til abort?**

- Selvvalgt svangerskapsavbrudd er noe høyere for kvinner som har tilbud om ultralydundersøkelse sammenlignet med kvinner som ikke har tilbud om rutinemessig ultralyd.

---

# Referanser

- (1) Sosial- og helsedirektoratet. Veiledende retningslinjer for bruk av ultralyd i svangerskapet. Rundskriv. 1-13. 2004.
- (2) Reinar LM, Smedslund G, Fretheim A, Hofman B, Thürmer H. Rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet. Rapport nr 11, 1-129. 2008. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.
- (3) Tegnander E, Eik-Nes SH. The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006 Jul;28(1):8-14.
- (4) Sosial- og helsedirektoratet. Retningslinjer for svangerskapsomsorgen. Sosial- og helsedirektoratet 2005.
- (5) EUROCAT. EUROCAT special report: prenatal screening policies in Europe 2010. Eurocat central register, University of Ulster 2010.
- (6) NICE. Antenatal care: Routine care for the healthy pregnant woman. National institute for health and clinical excellence (NICE) 2010;NICE clinical guideline 62:1-56.
- (7) IQWiG. Ultraschallscreening in der Schwangerschaft: Testgüte hinsichtlich der Entdeckungsrate fetaler Anomalien. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* 2008;31:1-241.
- (8) Whitworth M, Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(4):CD007058.
- (9) Nabhan AF, Faris MA. High feedback versus low feedback of prenatal ultrasound for reducing maternal anxiety and improving maternal health behaviour in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(4):CD007208.
- (10) Bas-Budecka E, Perenc M, Sieroszewski P. [The role of fetal nuchal translucency (NT) and ductus venosus blood flow (DV) in the detection of congenital heart defects]. *Ginekol Pol* 2010 Apr;81(4):272-6.
- (11) Sananes N, Guigue V, Kohler M, Bouffet N, Cancellier M, Hornecker F, et al. Nuchal translucency and cystic hygroma colli in screening for fetal major congenital heart defects in a series of 12,910 euploid pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 Mar;35(3):273-9.

- (12) Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;(1):CD000073.
- (13) Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte Gillian ML. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;(8):CD001450.

---

# Vedlegg 1 Søkestrategier

---

## Søkestrategi: Medline

---

Database: Ovid medline

Søkedato: 16.06.2010

Utført av: Inger Norderhaug

1	Heart Septal Defects, Ventricular/ or Pulmonary Valve Stenosis/ or Heart Defects, Congenital/ or heart defects.mp	49503
2	heart diseases.mp. or exp Heart Diseases/	770416
3	cardiac.mp. or exp Sinus Arrest, Cardiac/	442028
4	fetal diseases.mp. or exp Fetal Diseases/	52318
5	(fetal adj3 malformation*).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]	1961
6	First trimester.mp. or exp Pregnancy Trimester, First/	18302
7	or/1-4	1013405
8	6 and 7	2143
9	limit 8 to (humans and yr="2007 -Current")	390

---

## Søkestrategi: Embase

---

Database: Ovid medline

Søkedato: 03.11.2010

Utført av: Inger Norderhaug

Søk Embase November 2010-11-03

1	exp congenital heart disease/ or exp great vessels transposition/ or exp congenital heart malformation/ or exp heart atrium septum defect/ or heart defect.mp. or exp developmental disorder/ or exp heart ventricle septum defect/	108035
2	heart diseases.mp. or exp heart disease/	971372
3	(fetal adj3 malformation*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufac- turer]	2338
4	cardiac.mp.	406407
5	first trimester.mp. or exp first trimester pregnancy/	21330
6	1 or 2 or 3 or 4	1168720
7	5 and 6	1408
8	limit 7 to yr="2007 -Current"	496

## Vedlegg 2 Kvalitetsvurdering av inkluderte oversikter

	Reinar 2008	IQWiG 2008	Withworth 2010	Nabhan 2010
Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudierne?	Ja	Ja	Ja	Ja
Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk?	Ja	Ja	Ja	Ja
Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?	Ja	Ja	Ja	Ja
Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?	Ja	Ja	Ja	Ja
Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?	Ja	Ja	Ja	Ja
Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?	Ja	Ja	Ja	Ja
Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?	Ja	Ja	Ja	Ja
Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?	Ja	Ja	Ja	Ja
Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?	Ja	Ja	Ja	Ja
Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten	Høy	Høy	Høy	Høy