**Symfyse-fundus mål – prediktiv verdi av ny referansekurve**

Aase Serine Devold Pay, J. Frederik Frøen, Anne Cathrine Staff, Bo Jacobsson, Håkon K. Gjessing

**Sammendrag**

**Bakgrunn**. Symfyse-fundus (SF) måling er en metode som brukes i svangerskapsomsorgen for å finne fostre som vokser dårlig. Kurver for SF-mål (prosentilkurver) og prediksjon av fostre med fødselsvekt mindre enn 10-prosentilen (SGA) er tidligere publisert. Prosentilkurvene viser fordelingen av SF-mål i referansepopulasjonen og er anbefalt som nasjonal standard. I artikkelen gjør vi rede for SF-metodens prediktive verdi for identifisering av SGA-nyfødte.

**Materiale og metode**. Populasjonsbasert registerstudie av gravide kvinner som fødte ved Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Gøteborg i perioden 2005 til 2010. Diagnostisk nøyaktighet ble analysert med ROC-kurve analyser og presentert med areal under kurven (AUC) fra svangerskapsuke 24 til 42. Sensitivitet, spesifisitet, positiv- og negativ prediktiv verdi ble beregnet.

**Resultater**. 42 018 gravide kvinner med ett foster ble inkludert. AUC-verdier viste at SF-måling sent i svangerskapet var en sterkere prediktor for SGA enn SF-måling tidlig i svangerskapet. AUC økte fra 0,61 i uke 24 til 0,74 i uke 40. Ved en SF-grenseverdi på 10-prosentilen har SF-måling en samlet sensitivitet på 47 % og en spesifisitet på 79 %. Positiv test ble definert som minst èn SF-måling under 10-prosentilkurven i løpet av svangerskapet.

**Fortolkning**. SF-måling kan være av betydning for identifisering av risikosvangerskap, men bør fortrinnsvis brukes sammen med andre kliniske parametre.

**Hovedbudskap:**

* SF-målets prediktive verdi er høyest sent i svangerskapet, men dette må avveies mot den kliniske nytten av tidlig identifisering.
* Ved en SF-grenseverdi på 10-prosentilen har SF-måling i uke 24-42 en sensitivitet på 47 % og en spesifisitet på 79 %.

**Bakgrunn**

Symfyse-fundusmål er en metode som brukes rutinemessig i svangerskapsomsorgen for å identifisere fostre med redusert vekst og/eller er små for gestasjonsalderen. Metoden innebærer at avstanden mellom symfysen og toppen av livmoren måles med et målebånd. Målingen utføres med den gravide i et ryggleie, tom urinblære og strake ben (1). Hvis livmoren og barnets lengdeakse ikke er sammenfallende, måles det langsmed barnets lengdeakse. Målet sammenlignes med en referansekurve i Helsekort for gravide (2). Retningslinjer for svangerskapsomsorgen og veileder til Helsekortet anbefaler at målinger under 2,5-prosentilen henvises til spesialisthelsetjenesten, mens verdier mellom 2,5- og 10-prosentilen vurderes individuelt (3).

*Redusert fostervekst og liten for gestasjonsalder*

Redusert fostervekst (fetal growth restriction, FGR) betyr at et foster ikke vokser tilfredsstillende i forhold til sitt genetiske potensiale og indikerer patologisk vekst (4). SGA er alle barn som i fødselsvekt ligger under en nærmere definert prosentil for gestasjonslengden. I Norge defineres SGA som en fødselsvekt under 10-prosentilen (5). En del SGA-barn vil ikke være FGR, fordi noen er genetisk små. Blant ikke-SGA-barn vil det også være noen med FGR. Det er ikke allmenn enighet om hvor stort vekstavviket fra en referansekurve skal være og over hvor lenge det har pågått, for at fosteret klassifiseres som veksthemmet.

FGR er et tegn på avvik i fosterets helse for en rekke tilstander der misdannelser, kromosomavvik og morkakesvikt av ulike typer utgjør de viktigste gruppene. Disse fostrene har en betydelig økt risiko for skade, hasteintervensjoner og død, både under svangerskapet, under fødsel og som nyfødt (6-10). Over halvparten av dødfødte i Norge er veksthemmet ved fødsel (11). Det er en høyt prioritert oppgave å identifisere disse fostrene for å redusere risikoen for perinatal sykelighet og dødelighet (12).

*Nye nasjonale referansekurver og verdien av disse*

Vi har tidligere publisert prosentilkurver for SF-mål fra svangerskapsuke 24 til 42 som er anbefalt som nasjonal standard av Helsedirektoratet (13). Vi har også publisert en prediksjonsmodell for SGA, hvor vi utviklet relativ risiko (RR) kurver for SGA som et alternativ til tradisjonelle prosentilkurver (14). I norsk praksis brukes kun prosentilkurver. Disse er i utgangspunktet ikke direkte relatert til risiko for SGA, de beskriver kun fordelingen av SF-målene i referansepopulasjonen. Den kliniske nytten av prosentilkurvene må derfor evalueres i forhold til deteksjonsgrenser og identifisering av SGA.

Vi presenterer nå i hvor stor grad SF-måling kan forutsi SGA nyfødte, herunder informasjon om sensitivitet, spesifistet, positiv og negativ prediktiv verdi.

**Materiale og metode**

Prosentilkurvene som evalueres (13) i denne artikkelen er utviklet av Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI) i samarbeid med Oslo universitetssykehus og Sahlgrenska universitetssjukhuset, Gøteborg. Kurvene er implementert i Helsekort for gravide og kan hentes fra Helsedirektoratets nettside til fri bruk <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner>. SGA er definert som fødselsvekt mindre enn 10-prosentilen for en gitt gestasjonsalder (15).

Både utviklingen av prosentilkurvene og den foreliggende evalueringen er basert på samme populasjonsmateriale, bestående av totalt 42 018 gravide med 282 713 SF-mål. Alle kvinner som fødte enlinger ved Sahlgrenska universitetssjukhuset i perioden 1.1.2005 til 30.09.2010 (*n= 44 056*) ble inkludert ved hjelp av sykehusets obstetriske database. Kvinner ble ekskludert fra studien dersom de manglet ultralydbasert termin eller SF-mål (*n=2038*). Populasjonen er beskrevet i tabell 1 og er nærmere omtalt i tidligere artikler (13, 14).

Statistisk behandling av data ble gjennomført ved hjelp av R Statistical Computing Environment, versjon 3.3.2 (16). Receiver Operating Characteristics (ROC))-kurver ble laget for utvalgte svangerskapsuker for å vise sensitivitet og spesifisitet for alle grenseverdier av SF-målet, og arealet under kurven ble beregnet for å få et uttrykk for total diagnostisk treffsikkerhet. Arealet under ROC-kurven (AUC) kan variere mellom 0,5 og 1,0. En verdi på 0,5 betyr at testen er verdiløs, mens en verdi på 1,0 betyr en perfekt diskriminerende test.

Ettersom SF-måling i klinikken gjøres flere ganger gjennom hele svangerskapet beregnet vi også en samlet sensitivitet, spesifisitet, og positiv og negativ prediktiv verdi for SGA. SF-testen ble definert som positiv dersom minst én måling i løpet av svangerskapet falt under den angitte grenseverdi for SF-målet.

**Resultater**

Vi presenterer primært resultatene ved bruk av SF-grenseverdier på 10-prosentilen og 2,5-prosentilen siden disse verdiene brukes i Norge. I Tabell 2 viser vi AUC for utvalgte svangerskapsuker med 95% konfidensintervall. Figur 1 viser den totale prediktive verdi for alle SF-grenseverdier.

*Sensitivitet, spesifisitet og prediktive verdier ved en SF-grenseverdi på 10-prosentilen.*

Ved bruk av en SF-grenseverdi på 10-prosentilen var samlet sensitivitet 47 % for hele perioden fra uke 24 til termin, med tilhørende spesifisitet på 79 %. Det betyr at fem av ti SGA-fødsler kan identifiseres ved hjelp av SF-måling i svangerskapet, mens åtte av ti uten SGA identifiseres korrekt. Tilsvarende var samlet positiv prediktiv verdi 22 % og negativ prediktiv verdi 92 %. Dette betyr at omtrent to av ti positive funn ved SF-screening var SGA-positive, mens hele ni av ti kvinner med negativ SF-screening var SGA-negative. Ved en SF-grenseverdi lik 10-prosentilen vil omtrent 25% av den gravide populasjonen falle under grenseverdien minst én gang i løpet av svangerskapet.

*Sensitivitet, spesifisitet og prediktive verdier ved en SF-grenseverdi på 2,5-prosentilen.*

Hvis SF-grenseverdien reduseres til 2,5-prosentilen blir samlet sensitivitet redusert fra 47 % til 23 %, mens spesifisiteten øker fra 79 % til 93 %. Testens positive prediktive verdi øker fra 22 % til 29 %, mens negativ prediktiv verdi går ned fra 92 % til 90 %. Andel gravide som faller under grenseverdien minst én gang reduseres fra 25 % til 8 %.

**Diskusjon**

SF-mål tidlig i svangerskapet har begrenset verdi for å identifisere barn som er SGA ved fødselen, men den diagnostiske treffsikkerheten øker gradvis jo nærmere termindato målet foretas. En SF-screening vil være en balanse mellom SF-målets høyeste kvalitet sent i svangerskapet og den kliniske nytten av en tidlig identifisering av SGA. Ved bruk av en SF-grenseverdi på 10-prosentilen er samlet sensitivitet moderat, siden den bare fanger opp ett av to fostre med SGA. Spesifisiteten er bedre, siden fire av fem fostre uten SGA identifiseres korrekt. Positiv prediktiv verdi viser at ett av fem fostre med positiv test på screening fødes som SGA. Negativ prediktiv verdi viser at hele ni av ti med negativ test identifiseres korrekt, dvs. ikke er SGA ved fødsel. Valg av lavere SF-grenseverdi (2,5-prosentilen) førte til betydelig redusert sensitivitet, men noe bedre spesifisitet. Positiv prediktiv verdi økte noe, mens negativ prediktiv verdi ble redusert.

*Sammenligning med tidligere studier*.

En moderat sensitivitet ved SF-måling stemmer godt overens med resultatet av en tidligere publisert systematisk kunnskapsoppsummering (17), og er enda en bekreftelse på at SF-målet har en begrenset treffsikkerhet til å identifisere SGA. I en tidligere studie (14) basert på samme populasjon har vi vist at longitudinelle SF-målinger med statiske eller avflatende mønstre ikke bedret prediksjonen av SGA i forhold til kun å bruke det siste (nyeste) SF-målet. Teoretisk sett kan informasjon om en fallende eller statisk SF-kurve være klinisk nyttig, og man kan ikke utelukke muligheten for at dette kan være en generell indikasjon på økt perinatal sykelighet og dødelighet. Imidlertid er sammenhengen med risiko for SGA ikke tilstrekkelig sterk til å ha praktisk verdi ved bruk av SF-målet.

*Endring av SF-grenseverdi/kriterier*.

Valg av grenseverdi bestemmer balansen mellom sensitvitet og spesifisitet. Grenseverdien avgjør også hvor mange som vil bli henvist til spesialisthelsetjenesten, og har derfor også stor praktisk betydning. Lavere terskel for positiv screening (2,5-prosentilen) medfører betydelig redusert sensitivitet, dvs. testen fanger da kun opp en av fem gravide i motsetning til en av to ved SF-grenseverdi på 10-prosentilen. Samtidig resulterer det i en klar forbedring av spesifisiteten. Testen blir altså dårligere til å identifisere sanne SGA-fødsler, men antallet falske positive tester reduseres. En praktisk konsekvens av å velge 10-prosentilen som henvisningsgrense ville være at 25% av gravide vil henvises til spesialist, i motsetning til 8% ved 2,5-prosentilen.

*Styrker og svakheter*

Den foreliggende studien er en populasjonsbasert registerstudie med et stort antall SF-mål. Studiepopulasjonen fra Västre Götaland kan forventes å være tilstrekkelig representativ for norske forhold, og i en tidligere studie har vi vist at av tilgjengelige variabler hadde kun mors høyde og vekt påvirkning på SF-målet. Røyking, paritet og alder hadde minimal effekt, noe som indikerer at moderate forskjeller i variabelfordelingen mellom Norge og Sverige vil ha liten effekt på resultatene (13).

Målingene er gjort av en rekke forskjellige jordmødre og leger. Forskjellige individer vil måle forskjellig. Imidlertid representerer prosentilkurvene en populasjon av målere (13). Dette vil jevne ut systematiske skjevheter og gjøre dem representative i en populajonssammenheng. Individuelle målefeil vil føre til redusert prediktiv verdi. Siden data er innhentet fra en klinisk populajsonsdatabase vil målefeil allerede være tilstede i data. Dette innebærer imidlertid også at våre mål for prediktiv verdi vil være realistiske i forhold til hva som kan forventes i klinisk praksis.

Klinikerens kjennskap til kvinnens eventuelt øvrige risikoprofil for FGR/SGA kan ha påvirket SF-målet. Vi hadde ingen informasjon om tidspunkt for når eventuelle diagnoser ble stilt, og heller ingen informasjon om hvorvidt klinikeren hadde kjennskap til dette da SF-målingen ble utført. Et annet usikkerhetsmoment ved studien er at svangerskap med risiko for FGR/SGA på et tidspunkt i graviditeten blir ekskludert fra SF-screeningen og der den videre veksten utelukkende estimeres ved hjelp av ultralyd. Dette kan gi en tilsynelatende svakere prediktiv verdi av SF-målet. Vi fant imidlertid at antallet SF-mål hos lavrisiko gravide var i gjennomsnitt bare 0,2 mål flere enn hos resten av populasjonen, hvilket ikke indikerer noen betydelig grad av seleksjon (13).

*Konsekvenser for praksis.*

Studien viser at SF-mål identifiserer kun halvparten av de små fostrene. Det er viktig at jordmødre og leger kjenner til testens moderate sensitivitet. I svangerskapsomsorgen brukes ikke SF-mål som eneste screeningverktøy for å identifisere risiko, men er kombinert med kliniske funn, medisinske forhold og tidligere obstetrisk historie som til sammen utgjør kvinnens totale risikoprofil for FGR/SGA.

SF-måling har relativt høy spesifisitet. Det betyr at det er få svangerskap som henvises videre og faktisk ikke er SGA. Ved bruk av SF-mål er imidlertid falske positive resultater av mindre bekymring fremfor å ikke identifisere svangerskap med SGA. Screening i førstelinjetjenesten bør derfor fokusere på betydningen av sensitivitet på bekostning av spesifisitet for å identifisere flest mulig med risiko for SGA.

**Konklusjon**

SF-mål kan være av betydning for identifisering av risikosvangerskap. SF-målets prediktive verdi er høyest sent i svangerskapet, men dette må avveies mot den kliniske nytten av tidlig identifisering. Det er viktig at helsepersonell kjenner til testens begrensninger.

**Forfatterbidrag**

Pay, Gjessing, Staff, Jacobsson og Frøen har bidratt med utforming av studien, tolkning av resultater og skriving av manuskriptet. Gjessing og Pay utførte de statistiske analysene. Pay utarbeidet manuskriptutkastet. Alle forfattere har deltatt i evalueringen av dataene og godkjent den endelige manuskriptversjonen.

**Minibiografi**

Aase Serine Devold Pay (f. 1966)er jordmor/PhD og seniorrådgiver ved Helsedirektoratet, avdeling for Sykehustjenester og Folkehelseinstituttet, avdeling for Global helse kvinner og barn.

*Dr. Pay has nothing to disclose.*

J. Frederik Frøen (f. 1968)er lege og forskningssjef ved Folkehelseinstituttet, og gruppeleder ved NFR Senter for fremragende forskning, Center for Intervention Science for Maternal and Child Health (CISMAC).

*Dr. Frøen has nothing to disclose.*

Anne Cathrine Staff (f. 1962)er lege og professor I ved Universitetet i Oslo, Det medisinske fakultet og forskningsleder/overlege ved Oslo Universitetssykehus, Kvinneklinikken.

*Dr. Staff has nothing to disclose.*

Bo Jacobsson (f. 1969)er professor I og lege i Obstetrikk og gynekologi ved Göteborgs Universitet, Sahlgrenska Akademin og seniorforsker ved Folkehelseinstituttet, avdeling for Helsedata og digitalisering.

*Dr. Jacobsson has nothing to disclose.*

Håkon K. Gjessing (f. 1965**)** er seniorforsker ved Folkehelseinstituttet, avdeling for Barns helse og professor II i biostatistikk ved Universitetet i Bergen, Institutt for global helse og samfunnsmedisin.

*Dr. Gjessing has nothing to disclose.*

**Referanser**

1. Westin B. Gravidogram and fetal growth. Comparison with biochemical supervision. Acta Obstet Gynecol Scand. 1977;56(4):273-82.

2. Helsedirektoratet. Helsekort for gravide. Oslo, Norge2015 [updated 01.12.201503.03.2017]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1040/IS-2253-Helsekort-for-gravide.pdf>.

3. Helsedirektoratet. Veileder for utfylling av helsekort for gravide. Oslo, Norge: Helsedirektoratet; 2015 [updated 01.12.201503.03.2017]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1040/IS-2253-Helsekort-for-gravide.pdf>.

4. Bakketeig LS. Current growth standards, definitions, diagnosis and classification of fetal growth retardation. Eur J Clin Nutr. 1998 Jan;52 Suppl 1:S1-4.

5. Ebbing C, Acharya G, Sitras V, Helbig A, Husby H. Intrauterin veksthemming. 2014. In: Veileder i fødselshjelp 2014 [Internet]. Oslo: Norsk gynekologisk forening. Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselshjelp-2014/Intrauterin-veksthemming/>.

6. Frøen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004 Sep;83(9):801-7.

7. Goldenberg RL, Hoffman HJ, Cliver SP. Neurodevelopmental outcome of small-for-gestational-age infants. Eur J Clin Nutr. 1998 Jan;52 Suppl 1:S54-8.

8. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. BJOG. 2008 Sep;115(10):1250-5.

9. Selling KE, Carstensen J, Finnstrom O, Sydsjo G. Intergenerational effects of preterm birth and reduced intrauterine growth: a population-based study of Swedish mother-offspring pairs. BJOG. 2006 Apr;113(4):430-40.

10. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. Am J Perinatol. 2000;17(4):187-92.

11. Frøen JF, Arnestad M, Frey K, Vege A, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. Am J Obstet Gynecol. 2001 Mar;184(4):694-702.

12. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Mar;25(3):258-64.

13. Pay ASD, Frøen JF, Staff AC, Jacobsson B, Gjessing HK. A new population-based reference curve for symphysis–fundus height. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92(8):925-33.

14. Pay A, Frøen JF, Staff AC, Jacobsson B, Gjessing HK. Prediction of small-for-gestational-age status by symphysis-fundus height: a registry-based population cohort study. BJOG. 2015 Dec 8.

15. Gjessing HK, Grøttum P, Økland I, Eik-Nes SH. Fetal weight monitoring and birth weight prediction: A new population-based approach. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Apr 30.

16. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2015. URL h ttp. www R-project org. 2016.

17. Pay AS, Wiik J, Backe B, Jacobsson B, Strandell A, Klovning A. Symphysis-fundus height measurement to predict small-for-gestational-age status at birth: a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth. 2015 Dec;15(1):461.

**Tabeller og figurer**

Tabell 1. Karakteristika hos kvinner og deres nyfødte barn

|  |  |
| --- | --- |
| Karakteristika | Value |
| Maternelle (*n* = 42,018) |  |
| Alder (år) | 30 (5,0) |
| Høyde (cm) | 166 (6,7) |
| Pre-gravid vekt (kg) | 67 (12,6) |
| Kroppsmasseindeks (kg/m²) | 22,2 (4,5) |
| Null- para (%) | 14147 (33,7) |
| Multipara (%) | 27871 (66,3) |
| Røykere (%) | 2629 (6,3) |
| Føtale (*n* = 42,018) |  |
| Fødselsvekt (g) | 3498 (545,8) |
| Gestasjonsalder < 259 dager (%) | 1812 (4,3) |
| Gestasjonsalder 259–294 dager (%) | 37077 (88,2) |
| Gestasjonsalder > 294 dager (%) | 3129 (7,4) |
| Gutter (%) | 21547 (51,3) |
| Jenter (%) | 20470 (48,7) |
| Dødfødsler (>22 uker) (%) | 109 (0,3) |

Data presenteres som gjennomsnitt (standardavvik) eller n

Tabell 2. Areal under kurven (AUC) for utvalgte gestasjonslengder (svangerskapsuke 24, 28, 32, 36 og 40) med 95% konfidensintervall (KI)

|  |  |
| --- | --- |
| Uke | AUC (KI) |
| 24 | 0,61 (0,60-0,62) |
| 28 | 0,63 (0,63-0,64) |
| 32 | 0,66 (0,66-0,67) |
| 36 | 0,71 (0,70-0,71) |
| 40 | 0,74 (0,73-0,74) |
|  |

Figur 1. Total sensitivitet (sens), spesifisitet (spes), positiv prediktiv verdi (ppv), negativ prediktiv verdi (npv) og andel positive tester (apt) av SF-måling for identifisering av SGA (fødselsvekt under 10-prosentilen)

