

Rapporten är framtagen av SBU Alert i samarbete med biträdande överläkare **Sissel Saltvedt** (sakkunnig), kvinnokliniken, Södersjukhuset, Stockholm och överläkare **The-Hung Bui** (granskare), kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

Mätning av nackuppklarning för tidig upptäckt av Downs syndrom

|| Under 1999 föddes 124 barn med Downs syndrom i Sverige och 75 foster aborterades efter fosterdiagnostik [1]. Detta motsvarar 2 av 1 000 foster.

Enligt Socialstyrelsens allmänna råd ska alla gravida kvinnor få information om fosterdiagnostik via mödravården [2]. Alla gravida erbjuds en ultraljudsundersökning vid 18 graviditetsveckor [3]. Syftet med denna är att upptäcka flerbörd och att beräkna förlösningsdatum. Vid undersökningen kan även vissa avvikelser hos fostret upptäckas. Vidare ska alla gravida kvinnor informeras om möjligheterna till moderkaks- eller fostervattenprov för att upptäcka kromosomavvikelser. Mer utförlig information och erbjudande om fostervattenprov ges främst till kvinnor som är 35 år eller äldre, eftersom risken för Downs syndrom, den vanligaste kromosomavvikelsen bland födda barn, ökar med den gravida kvinnans ålder.

För att öka möjligheten att upptäcka kromosomfel och missbildningar pågår utveckling av flera nya metoder. En sådan baseras på en ultraljudsundersökning av fostrets nackregion. Hos alla foster finns vid 10–14 graviditetsveckor en vätskespalt i nacken, en s k nackuppklarning. Storleken på denna kan mätas med ultraljud via den gravida kvinnans mage. Det finns ett samband mellan nackuppklarings storlek och förekomsten av kromosomavvikelser hos fostret: ju större spalt, desto högre risk för Downs syndrom, men även för andra kromosomavvikelser. Ökad nackuppklarning indikerar även en ökad risk för vissa missbildningar, framför allt i hjärtat. Risken för att fostret har en kromosomförändring kan räknas ut med hjälp av en formel som innehåller kvinnans ålder, graviditetslängden och måttet på nackuppklarningen. Vid en förhöjd risk erbjuds ett moderkaks- eller fostervattenprov för ett definitivt besked om fostrets kromosomuppsättning.

En ultraljudsundersökning för mätning av nackuppklarning tar 20–30 minuter och kräver en erfaren ultraljudsundersökare med specialutbildning. Dessutom krävs ultraljudsapparat av hög kvalitet och med vissa specialfunktioner. Fortlöpande kvalitetskontroll för att upptäcka systematiska mätfel är ett absolut krav för att metoden ska fungera.

Målgrupp

Storleken på målgruppen för en undersökning av fostrets nackuppklarning kan variera kraftigt beroende på vilken strategi som väljs. En möjlig strategi är att erbjuda alla gravida kvinnor denna undersökning. Sådan verksamhet bedrivs re-

SBU Alert-rapport

I rapporterna från SBU Alert redovisas kunskapsläget rörande nya betydelsefulla medicinska metoder med avseende på patientnytta, ekonomiska och etiska konsekvenser samt påverkan på sjukvårdens organisation och struktur. Rapporterna skrivs och publiceras i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Landstingsförbundet samt med en särskild rådsgrupp, knuten till SBU Alert. Rapporterna publiceras på SBU:s webbplats (<http://alert.sbu.se>) och uppdatering sker när väsentliga fakta om metoden tillkommer.



Ett foster efter ungefär 12 veckors graviditet. Kryssen markerar nackuppklarningen.

ALERTS BEDÖMNING

Metod och målgrupp: En relativt ny metod för att beräkna risken för att ett foster kan ha kromosomförändringar, framför allt Downs syndrom, innebär att man med hjälp av ultraljud mäter en vätskespalt i fostrets nacke (nackupplärningen). Undersökningen görs vid 10–14 graviditetsveckor. Risken för att fostret har Downs syndrom kan beräknas utifrån måttet på vätskespalten, kvinnans ålder och graviditetens längd. Undersökning av nackupplärning med ultraljud kan även kombineras med ett blodprov för s k serummarköranalys. Vid förhöjd risk erbjuds ett uppföljande fostervatten- eller moderkaksprov för att en diagnos ska kunna ställas. Målgruppen för mätning av nackupplärning kan variera från att omfatta dagens målgrupp för fostervatten- eller moderkaksprov, huvudsakligen kvinnor över 35 år, till att omfatta samtliga gravida kvinnor.

Patientnytta, risker och biverkningar: Det saknas kontrollerade studier där metoden har jämförts med dagens standardmetod, dvs riskberäkning baserad enbart på moderns ålder. Öppna studier och modellstudier av metoden inkluderande samtliga gravida kvinnor har resulterat i att en högre andel foster med Downs syndrom upptäckts. Samtidigt krävs färre fostervattenprov per upptäckt fall, vilket medför ett lägre antal missfall orsakade av fostervattenprov per upptäckt fall.

Etiska aspekter: All fosterdiagnostik är förknippad med etiska dilemman för enskilda individer och för samhället på kort och lång sikt. Användningen av olika typer av undersökningar måste styras av de blivande föräldrarnas önskemål. Det är därför viktigt att de får en korrekt och förståelig information om de förväntade konsekvenserna av olika undersökningar, inbegripet att även andra avvikelser hos fostret kan identifieras.

Kunskapsläge: För närvarande finns viss vetenskaplig dokumentation om metodens egenskaper vad gäller att beräkna risken för att ett foster har Downs syndrom (Evidens 2). Det finns ingen dokumentation om kostnader och kostnadseffektivitet (Evidens 4). Mycket tyder på att flera nya metoder eller kombinationer av metoder har en rad fördelar jämfört med dagens standardmetod. Emellertid är kunskapen om de olika strategiernas relativa effektivitet begränsad och behöver belysas bättre. Beräkning av risken för Downs syndrom med hjälp av nackupplärningsmätning bör därför bedrivs inom ramen för vetenskapliga studier som innefattar en kartläggning av acceptans av testet, testets egenskaper i en bred användning, etiska, psykologiska och ekonomiska konsekvenser. Det är angeläget att pågående kontrollerade studier kan slutföras innan metoden sprids i sjukvården.

dan vid vissa centra i andra länder. I Sverige har det under de senaste åren fötts cirka 90 000 barn årligen, inklusive flerbörder [4]. Om man räknar med att cirka 80 procent skulle acceptera erbjudandet om denna ultraljudsundersökning så innebär det drygt 70 000 extra undersökningar per år.

En alternativ strategi skulle vara att metoden enbart erbjuds till den grupp som idag erbjuds fostervattenprov, dvs huvudsakligen gravida kvinnor som är 35 år eller äldre. Denna grupp utgjorde cirka 15 procent av alla gravida kvinnor i Sverige år 1998 [4]. Närmare hälften av dessa kvinnor valde att genomgå ett fostervattenprov, vilket motsvarade drygt 6 000 provtagningar. Därtill utfördes cirka 1 000 fostervattenprov på kvinnor under 35 år, som av olika skäl aktivt efterfrågade fosterdiagnostik. Om 80 procent av kvinnorna i åldersgruppen 35 år eller äldre skulle välja att genomgå riskvärdering skulle denna strategi innebära cirka 12 000 extra ultraljudsundersökningar per år.

En tredje tänkbar strategi är att ersätta den rutinmässiga ultraljudsundersökningen i vecka 18 med ett erbjudande till alla gravida om en ultraljudsundersökning i graviditetsvecka 12–14, där nackupplärningsmätning ingår för dem som önskar. Effekterna av en sådan strategi utvärderas nu i den s k NUPP(NackUPPklarings)-studien i Sverige (se nedan).

Relation till andra metoder

Fostervatten- eller moderkaksprov är diagnostiska prov som ger ett säkert besked om fostrets kromosomer. Nackdelen med dessa prov är att de ger en risk för missfall på cirka 1 procent [5]. Därför försöker man på olika sätt utveckla metoder för att identifiera vilka kvinnor som löper en ökad risk att föda barn med Downs syndrom, för att i första hand erbjuda invasiv provtagning (moderkaks- eller fostervattenprov) till dessa. Med dagens rutin att identifiera högriskgruppen i huvudsak utifrån kvinnans ålder upptäcks cirka en tredjedel av fostren med Downs syndrom prenatalt (före födseln). Av födda

barn med Downs syndrom har omkring två tredjedelar mödrar som är yngre än 35 år.

Ett annat sätt att identifiera kvinnor med risk för att bära ett foster med kromosomförändring är genom biokemiska markörer i moderns blod under graviditetsvecka 14–15. Eftersom nivåerna av markörerna varierar med graviditetens längden krävs en föregående ultraljudsundersökning för att fastställa denna. Vid riskvärderingen görs en sammanvägning av testresultatet, graviditetens längden och kvinnans ålder (läs mer om detta i Alertdokumentet »Blodprov i graviditetsvecka 14–15 för upptäckt av Downs syndrom«). Även metoder där analys av serummarkörer kan göras tidigare under graviditeten är under utveckling.

Metoden att mäta nackupplärning, som behandlas i detta dokument, kan också kombineras med analys av biokemiska markörer. En riskberäkning kan göras utifrån en kombination av test som utförs samtidigt, s k kombinerade test. Olika test i första respektive andra tremånadersperioden (trimestern) av graviditeten kan användas till en sammantagen riskberäkning när alla test är utförda, s k integrerade test.

Patientnytta

En metods känslighet i att upptäcka sjukdom kan uttryckas i begreppet sensitivitet (andel upptäckta fall/alla som har sjukdomen i den undersökta populationen). Sensitiviteten och andelen positiva test i ett antal prospektiva studier på oselektade populationer gravida har granskats [6–15]. Sammantaget visar studierna en sensitivitet för att upptäcka Downs syndrom på 79 procent med en andel positiva testresultat på knappt 7 procent. De enskilda studierna uppvisar dock en stor variation i resultat (sensitiviteten varierar mellan 33 och 91 procent), vilket förklaras av olikheter i undersökningspopulationer, t ex beträffande ålder och graviditetens längd, olikheter i definitionen av hög risk och i noggrannheten i uppföljning av graviditetsutfallet. Villkoren vid undersökningarna har också

Tabell I. Egenskaper hos olika riskvärderingsmetoder.

Metod	Sensitivitet, procent	Andel positiva test, procent	Antal invasiva test/upptäckt DS	Antal missfall/upptäckt DS
Ålder ≥ 35 år [16]	30	8	133	1,3
Serumprov 2:a trimestern+ålder [17]	48	4	42	0,4
Serumprov 2:a trimestern+ålder [18]	69	5	36	0,4
Nackuppkläring+ålder [11]	77	5	28	0,3
Nackuppkläring [12]	54	0,8	6	0,06
Serumprov 1:a trimestern+nackuppkläring+ålder [19]	80	5	27	0,3
Integrerat test I [18]	94	5	27	0,3
Integrerat test II [18]	85	1	6	0,06

Invasiva test=moderkaks- eller fostervattenprov
 DS=Downs syndrom
 trimester=tremånadersperiod

växlat, t ex har man i vissa studier haft kraftigt begränsad tid för mätning av nackuppkläring.

I dagsläget saknas systematiska jämförelser av olika strategier för riskvärdering. För att ge en översiktlig bild av egenskaperna hos olika strategier, har resultaten från ett urval studier ställs samman i Tabell I. Siffrorna för enbart åldern som riskberäkningsmetod baseras på skattade utfall från flera studier. Egenskaperna för serumprov och nackuppkläring baseras på resultat från två olika studier av vardera metoden, medan egenskaperna hos kombinationen serumprov+nackuppkläring+ålder respektive de integrerade testerna baseras på matematiska modeller utifrån resultat i tidigare studier.

Sammanställningen visar att alla nya strategier i jämförelse med dagens riskbedömningsmetod, vilken enbart baseras på ålder, har en högre sensitivitet och resulterar i betydligt färre missfall per upptäckt fall av Downs syndrom. Då resultaten i tabellen baseras på utvalda studier går det dock inte att dra säkra slutsatser om vilken av strategierna som generellt har de bästa egenskaperna.

Risker och biverkningar

Det finns inga publicerade studier som berör psykologiska effekter av att mäta nackuppkläring. Teoretiskt kan man tänka sig negativa psykologiska effekter (oro) vid positiva fynd. Sådana negativa effekter kan troligen minimeras om den gravida kvinnan är väl informerad om metodens syfte och dess begränsningar innan undersökningen utförs.

Mätning av nackuppkläring är en mätmetod där resultatet är beroende av undersökarens kunskap och av lokala rutiner. Om ultraljudsundersökningen utförs av personal med otillräcklig kompetens (teoretisk och/eller praktisk) måste man förvänta sig att metodens prestanda sjunker. Detsamma gäller om inte en kvalitetskontroll genomförs regelbundet.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Det finns inga studier som belyser kostnadseffektiviteten av mätning av nackuppkläring i oselektade populationer. Eftersom antalet fostervattenprov per fall av prenatalt upptäckt Downs syndrom minskar jämfört med dagens metod talar det för att kostnaden för att upptäcka ett foster med Downs syndrom blir lägre än idag.

De totala kostnaderna är beroende av vilken målgrupp som metoden kommer att riktas till och vilken strategi som väljs, enligt resonemanget om målgrupp. Införande av mätning av nackuppkläring för riskbedömning kommer att ge ökade

kostnader för information till de blivande föräldrarna och ökat behov av ultraljudspersonal. Därtill kommer initiala kostnader för utbildning av personalen vid mödravårdscentralerna och ultraljudsavdelningarna. Vid många ultraljudsavdelningar måste apparatur av högre kvalitet och med vissa specialfunktioner införskaffas. En ultraljudsmaskin av tillräcklig kvalitet som kan användas för att undersöka cirka 3 000 kvinnor per år beräknas kosta 600 000 kr. I dagsläget finns ingen kartläggning som visar hur stort behovet av nyinvestering är.

Sjukvårdens struktur och organisation

Strukturen för att inom mödravården och ultraljudsverksamheten bedriva fosterdiagnostik finns idag, liksom en organisation för att ta hand om patienter som fått svåra besked. En utbyggd verksamhet med riskvärdering ställer dock krav på ökade resurser och ökad kompetens hos personalen, för att kunna ge den komplicerade informationen på ett korrekt sätt.

Etiska aspekter

En viktig förutsättning vid fosterdiagnostik för tidig upptäckt av Downs syndrom är att berörda individers autonomi (självständighet och självbestämmande) inte kränks. Det måste tydligt framgå att fosterdiagnostik endast är ett erbjudande, inte ett önskemål, från samhällets sida. För att garantera hög autonomi ställs därför höga krav på den information som ges i samband med att fosterdiagnostik erbjuds.

När fostervattenprov föregås av en riskbedömning ställs ytterligare krav på informationen, eftersom den då måste ges i flera steg. Metodens möjligheter och begränsningar måste tydligt framgå. De blivande föräldrarna ska ha möjlighet att, utifrån den kunskap de fått, fritt välja att genomgå eller avstå från undersökningen. De som väljer att göra nackuppklärningsundersökningen och får besked om en ökad risk ställs inför en ny valsituation som kräver ytterligare information inför ställningstagandet till att genomgå eller avstå från ett uppföljande fostervattenprov. Den lilla andel av alla undersökta som efter den uppföljande analysen av fostervattenprovet får veta att fostret har Downs syndrom, ställs inför valet att fullfölja eller avbryta graviditeten.

Det är i allmänhet svårt för föräldrarna att kunna överblicka eventuella konsekvenser i det sista ledet redan innan den första undersökningen genomförs. De ställningstaganden som olika provsvar leder till kan upplevas som påfrestande för de blivande föräldrarna. Om de ska ha möjlighet att göra ett självständigt val om att anta eller förkasta erbjudan-

den krävs kunskap om alternativen. För att möjligheten att avstå från fosterdiagnostik ska vara realistisk bör man få information om hur det är att ta hand om ett barn med Downs syndrom och vilket stöd samhället kan erbjuda familjen.

Införande av mätning av nackupplarning kommer också att innebära att andra förändringar hos fostret kan komma att upptäckas. Detta ställer ytterligare krav på information till de blivande föräldrarna.

Det finns en risk att de ökade möjligheterna att upptäcka fosterskador under graviditeten kan leda till att de föräldrar som avstår från denna möjlighet känner skuld. Vidare kan personer med funktionsnedsättningar uppleva sin existens ifrågasatt om samhället aktivt stödjer fosterdiagnostik.

Utbredning i Sverige

Svensk förening för obstetrik och gynekologi rekommenderar att nackupplarningsmetoden ännu inte bör införas i klinisk praxis i Sverige utan endast användas inom ramen för vetenskapliga studier. Ändå praktiseras metoden i okänd omfattning både vid offentliga och privata kliniker.

Pågående forskning

I Sverige pågår en multicenterstudie inkluderande sjukhus i Stockholm och Malmö, den s k NUPP-studien (NackUPP-klarningsstudien). Det är en randomiserad kontrollerad studie vars syfte är att jämföra ett erbjudande om ultraljudsundersökning vid 12 graviditetsveckor inkluderande mätning av nackupplarning, med ett erbjudande om ultraljudsundersökning vid 18 graviditetsveckor inkluderande rådgivning avseende risk för Downs syndrom baserat på moderns ålder (det senare motsvarar nu gällande praxis i Sverige). Metoderna jämförs bl a beträffande antal födda barn med kromosomavvikelse, antal födda barn med missbildningar, resursförbrukning och psykologiska effekter. Studien ska omfatta 36 000 kvinnor. Datainsamlingen beräknas vara avslutad under år 2002.

I Danmark pågår en randomiserad studie med fyra studie-
armar:

1. Ultraljudsundersökning endast på medicinsk indikation.
2. Ultraljudsundersökning vid 10 graviditetsveckor inkluderande nackupplarningsmätning.
3. Ultraljudsundersökning vid 18 graviditetsveckor.
4. Ultraljudsundersökning vid 10 och 18 graviditetsveckor.

Studiens syfte är att utvärdera de olika metodernas förmåga att upptäcka avvikelser hos foster.

I USA pågår den så kallade FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk)-studien. Denna studie ska inkludera 60 000 kvinnor. Dessa kvinnor genomgår såväl mätning av nackupplarning som serumscreening i både första och andra trimestern. Besked om risken för kromosomavvikelse ges först efter serumscreeningen i andra trimestern. Om någon enda av de tre metoderna visar en ökad risk erbjuds kvinnan fostervattenprov.

I Storbritannien pågår SURUSS-studien som bland annat avser att utvärdera »the integrated test» [18]. Detta test innebär att kvinnan genomgår en nackupplarningsundersökning och en serumscreening i den första trimestern samt en serumscreening i den andra trimestern. Beräkningar av risken för Downs syndrom baseras på resultaten av samtliga tre undersökningar och meddelas patienten först efter den serumscreening som görs i den andra trimestern (se Tabell I).

Referenser

1. Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen. Missbildningsregistret. <http://www.sos.se/epc/fodelse/mbr.htm>

2. Socialstyrelsens allmänna råd: Information om fosterdiagnostik. SOSFS 1997:20.
3. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm: SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering; 1998. SBU-rapport nr 139.
4. Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen. Medicinska födelseregistret 1990–1998. <http://www.sos.se/epc/>
5. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4 606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-93.
6. Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. 2. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:386-8.
7. Economides DL, Whitlow BJ, Kadir R, Lazanakis M, Verdin SM. First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:58-62.
8. Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10–13 in 4 233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn* 1998;18:29-34.
9. Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:957-62.
10. Schwarzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10–14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1029-34.
11. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352:343-6.
12. Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylostalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997;337:1654-8.
13. Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou C, Papaioannou S, Plachouras N, Makrydimas G. Evaluation of first-trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998;18:133-7.
14. Thilaganathan B, Sairam S, Michailidis G, Wathen NC. First trimester nuchal translucency: effective routine screening for Down's syndrome. *Br J Radiol* 1999;72:946-8.
15. Pajkrt E, van Lith JM, Mol BW, Bleker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:163-9.
16. Brambati B, Cislighi C, Tului L, Alberti E, Amidani M, Colombo U, et al. First-trimester Down's syndrome screening using nuchal translucency: a prospective study in patients undergoing chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:9-14.
17. Wald NJ, Kennard A, Densem JW, Cuckle HS, Chard T, Butler L. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. *BMJ* 1992;305:391-4.
18. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461-7.
19. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997;17:821-9.