

## FØTO-Sandbjerg guideline 2018

### Titel

1. Trimester skanning inkl. nakkefoldskanning og risikovurdering for kromosomsygdom

### Forfattere

Olav Bjørn Petersen, overlæge, Afd. for Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital  
Charlotte Ekelund, overlæge, Center for Føtalmedicin og graviditet, Obstetrisk klinik, Rigshospitalet  
Ann Tabor, professor, Center for Føtalmedicin og graviditet, Obstetrisk klinik, Rigshospitalet  
Karin Sundberg, overlæge, Center for Føtalmedicin og graviditet, Obstetrisk klinik, Rigshospitalet

### Korrespondance

Tovholder: Olav Bjørn Petersen, [olav.bennike.bjoern.petersen@regionh.dk](mailto:olav.bennike.bjoern.petersen@regionh.dk)

### Status

Første udkast: januar 2018, Diskuteret af /DFMS dato: 18.1.2018

Revideret udkast diskuteret af /DFMS dato: 17-18.1.2018

Endelig guideline dato: 18.1.2018, justeret 5.12.2019 og 16.09.2020

Guideline skal revideres seneste dato: 2023

Denne guideline er udarbejdet på basis af tidligere guideline fra FØTO-Sandbjerg 2009

### Kort om baggrund

Revisionen af denne guideline er primært baseret på de reviderede SST-retningslinjer for Fosterdiagnostik fra 2017 – og forudgående arbejde ifbm denne revision, samt diskussioner og beslutninger på de årlige DFMS 1. Trimester møder. Derfor er evidensgradering ikke opdateret ifbm nærværende revision

### Forfattere, første udgave april 2009

Hans Jakob Andersen, overlæge, Kolding

Charlotte Ekelund, PhD studerende, Rigshospitalet

Carsten Henriques, Overlæge, Hvidovre

Eva Hoseth, Overlæge, Aalborg

Torben Larsen, Overlæge, Holbæk

Tove Vad Larsen, Overlæge,

Maiken Lundstrøm, Overlæge

AnnaMari Nikkila, Overlæge, Rigshospitalet

Olav Bjørn Petersen, Overlæge, Skejby Sygehus

Susanne Pouplier, Overlæge Næstved

Per Rix, Overlæge Hjørring

Hanne Rosbach, Overlæge Odense

Anne Cathrine Shalmi, Afd læge. Hillerød

Lillian Skibsted, Overlæge Roskilde

Peter Skovbo, Overlæge Aalborg

Karin Sundberg, Overlæge Rigshospitalet (tovholder),

Ann Tabor, Professor, Rigshospitalet

Helle Zingenberg, Overlæge, Glostrup

## Indholdsfortegnelse

Kliniske rekommandationer og résumé af evidens	3
Kliniske rekommandationer	3
Forkortelser	6
Indledning og baggrund	6
1. Trimester UL-skanning	7
1. Trimester misdannelse (Major Marker)	10
Sandsynlighedsberegning for kromosomafvigelse (cFTS/Combined First trimester Screening)	11
Måling af nakkefold (NF)	11
Dobbelttesten (DT)	12
Cut-off for øget sandsynlighed for kromosomafvigelse	14
Øget sandsynlighed for kromosomafvigelse på baggrund af SST's enkeltkriterier	14
Håndtering ved øget sandsynlighed for kromosomafvigelse	14
Invasiv diagnostik med CMA	14
NIPT	14
Sammenhæng mellem NF-størrelse og risikoen for anden, non-kromosomal sygdom	16
Ekstra UL-markører	17
Næseben	17
Ductus Venosus flow (PI eller negativ A-tak)	17
Tricuspidal flow/tricuspidal regurgitation (TR)	18
Ansigtvinkel	20
Gestationsalderbestemmelse og risikoberegning ved tvillinge-/flerlinge graviditet	20
Anvendelse af dobbelttest ved vanishing twin	20
Risikoberegning hos gravide, der i tidligere graviditet havde foster/barn med kromosomfejl	20
For sent til nakkefoldsskanning	21
Sandsynlighedsberegning alene ud fra dobbelt test	21
Triplettest	21
NIPT	21
Kvalitetssikring lokalt og nationalt	21
Referencer	22

## Kliniske rekommandationer og résumé af evidens

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

Alle gravide kvinder i Danmark skal informeres om tilbuddet om 1. trimester skanning, uanset om de ønsker samtidig risikovurdering for kromosomsygdom (trisomi 13/18/21).	A
Information om tilbuddet gives primært af de praktiserende læger, hvorefter det er op til den enkelte gravide, om hun ønsker at tage imod tilbuddet om 1. trimester skanning, og om hun ønsker samtidig risikovurdering / sandsynlighedsberegning for kromosomafvigelse (informeret valg).	A
De obstetriske formål ved 1. trimesterskanningen er: <ul style="list-style-type: none"><li>• at bekræfte, at der er liv</li><li>• at bestemme antal fostre, og ved flerfold at bestemme choriositeten</li><li>• at fastsætte terminsdatoen</li></ul>	A
1. Trimester skanningen inkluderer biometriske målinger og en gennemgang af fostrets anatomi: <ul style="list-style-type: none"><li>• Måling af CRL mhp gestationsalderbestemmelse</li><li>• Måling af BPD for at sikre overensstemmelse mellem CRL og caputs størrelse, og kranieknoglerne visualiseres m.h.p. at udelukke akrani.</li><li>• Vurderingen af profilen, inkl. tilstedeværelse af næseben.</li><li>• Vurdering af bugvæggen og NS insertionen m.h.p. at udelukke bugvægsdefekt.</li><li>• Visualisering af mavesækken i ve side af abdomen</li><li>• Vurdering af ekstremiteter m.h.p. at udelukke manglende (ameli) eller alvorlige deformiteter.</li><li>• Vurdering af columnas udseende og form for at udelukke alvorlig columnadefekt.</li><li>• Vurdering af blærens størrelse, og måling af længden hvis den skønnes stor (&gt;6 mm). Blæren kan ikke visualiseres hos 5-10% normale fostre ved 1. trimester skanningen. Ikke-visualiseret blære ifbm 1. trimesterskanningen medfører ikke rutinemæssigt tilbud om ekstra skanninger</li><li>• Ved flerfold graviditet: bestemmelse af antal fostre samt choriositet. Fostrenes beliggenhed i uterus, samt placeringen af placenta for hvert foster beskrives</li></ul>	
I alle graviditeter fastlægges gestationsalderen optimalt i henhold til den CRL, som måles i forbindelse med 1. trimester skanningen, uafhængigt af evt. fertilitetsbehandling, se DFMS Biometriguideline <sup>1</sup> .  Ændring af gestationsalder bør ikke foretages senere i graviditeten.  Såfremt gestationsalderen sat ved CRL afviger 8 dage eller mere fra gestationsalderen ud fra sikker sidste menstruation eller konceptionsdato	

<p>henvises til instruks for "Små biometrier", eller DFMS guideline for små biometrier<sup>2</sup>.</p>	
<p>Ved flerfoldsgraviditeter fastsættes gestationsalderen efter det foster, som har størst CRL.</p>	
<p>Ved ønske om sandsynlighedsberegning for kromosomafvigelse foretages denne optimalt som kombineret 1. trimester risikovurdering (cFTS) ud fra:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• den gravides alder</li> <li>• fostrets størrelse (CRL 45-84 mm)</li> <li>• størrelsen af nakkefolden</li> <li>• resultatet af dobbelttesten (2 biokemiske markører, PAPP-A og <math>\beta</math>-hCG)</li> <li>• sandsynligheden justeret i forhold til en række kendte confoundere for resultatet af dobbelttesten – se nedenfor</li> <li>• + evt. supplerende UL-markører – se nedenfor</li> </ul>	
<p>Nakkefoldsskanningen udføres af- eller superviseres af personale, der er certificeret i 1. trimester skanning og risikovurdering af FMF (Fetal Medicine Foundation). og udføres i henhold til DFMS og FMF guidelines</p>	
<p>Dobbelttesten kan tages fra uge 8+0 til 14+1. Det anbefales, at prøven tages så tidligt som muligt (optimalt uge 8-10).</p> <p>I graviditeter, hvor fosteret har Downs syndrom er MoM-værdierne for PAPP-A typisk halveret i forhold til den normale graviditet, og MoM-værdierne for <math>\beta</math>-hCG er typisk fordoblet</p> <p>De målte værdier for PAPP-A og <math>\beta</math>-hCG er afhængige af nedenstående faktorer, og varierer betydeligt med gestationsalder (GA), hvorfor analysesvaret i Astraia justerer for GA og omregnes til MoM-værdierne (Multiples of the Median)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderens vægt (kg)</li> <li>• Moderens etnicitet (kaukasisk, afrokaribisk, orientalsk, asiatisk, andet)</li> <li>• Rygning (ja/nej)</li> <li>• Konception: IVF graviditet (ja/nej)</li> <li>• Paritet (nullipara/multipara)</li> <li>• Maternal diabetes (nej/Type 1/Type 2)</li> <li>• Antal fostre</li> <li>• Choriocitet ved flerfoldsgraviditet.</li> <li>• Analyseplatformen (alle i DK anvender idag Kryptor)</li> </ul> <p>Risikoberegningen foretages af alle afdelinger i DK i programmet/databasen Astraia.</p> <p>Man kan ikke foretage risikoberegning i Astraia med brug af de biokemiske markører uden at de ovenstående variabler er udfyldt i Astraia</p>	
<p>Ud over ovenstående er dobbelttesten også afhængig af resultat af dobbelttest i tidligere normal graviditet, da der for den enkelte kvinde er en klar sammenhæng mellem resultatet af dobbelttesten i gentagne graviditeter (dvs. det er sandsynligt, at biokemien vil være nogenlunde ens i gentagne graviditeter)</p>	

<p>Man kan derfor rutinemæssigt indregne denne sammenhæng i en aktuel graviditets sandsynlighedsberegning. Denne sammenhæng gælder selvfølgelig kun for normale graviditeter.</p> <p>Astraia kan automatisk anvende resultatet fra tidligere, normal graviditet, såfremt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• at der i en tidligere graviditet foreligger resultat af dobbelttest (MoM-værdier)</li> <li>• at der i den pågældende graviditet i Astraia er indtastet enten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Normalt karyotypesvar, eller</li> <li>○ Graviditetsudkomme.</li> </ul> </li> </ul> <p>At der er indtastet et graviditetsudkomme i Astraia sikrer ikke i sig selv at graviditeten var normal, derfor skal man spørge ind til dette.</p> <p>Er man i tvivl om graviditetsudkomme var normalt, undlades medregning af tidligere dobbelttest.</p>	
<p>Ved tvillinger (både mono- og dichoriske) beregnes risikoen hos hvert enkelt foster på samme måde som ved singleton, inkl. medregnet dobbelttest.</p> <p>Ved dichoriske tvillinger beregnes en risiko for hvert foster</p> <p>Ved monochoriske tvillinger beregnes risikoen som et gennemsnit af risikoen ud fra hvert fosters NF.</p>	
<p>Hvis der har været en tvillingegraviditet, som er gået til grunde før uge 8 (CRL mindre end 17 mm), kan dobbelttesten anvendes såfremt den er taget efter uge 11+0.</p>	
<p>Ved trillingegraviditet (eller flere fostre) kan dobbelttesten ikke anvendes, da suppleres som hovedregel med ekstra UL-markør, f.eks DV-flow (PI) og tricuspidal flow/regurgitation.</p>	
<p>Vedr anvendelse af supplerende UL-markører:</p> <p>Undersøgelse for næseben, trikuspidal doppler flow og ductus venosus doppler flow er ikke obligatorisk ved den rutinemæssige risikoberegning. Enkelte eller flere af disse markører kan anvendes på særlig indikation (f.eks ved flerlinger).</p>	
<p>Cut-off for sandsynligheden for kromosomafvigelse angives på undersøgelsestidspunktet (1. trimester skanningen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lav (T21: mindre end eller lig med 1:300, T18/T13 mindre end eller lig med 1:150)</li> <li>• øget (T21: større end 1:300, T18/T13 større end 1:150).</li> </ul>	
<p>Derudover er tilstedeværelse af en eller flere af følgende enkeltmarkører i SST's nye retningslinjer fra 2017 også defineret som øget risiko/sandsynlighed for kromosomafvigelse - uanset sandsynligheden for trisomi<sup>3</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nakkefold <math>\geq 3,5</math> mm</li> <li>• Abnorm biokemi (PAPP-A eller frit b-hCG <math>&lt;0,2</math> MoM, eller frit b-hCG <math>\geq 5,0</math> MoM)</li> <li>• Maternal alder <math>\geq 45</math> år.</li> </ul>	
<p>Ved øget sandsynlighed for kromosomafvigelse tilbydes diagnostisk test, primært i form af moderkageprøve (CVS) med kromosomundersøgelse i</p>	

form af kromosomal microarray (CMA)/array-CGH, se DFMS guideline vedr CMA <sup>4</sup> .	
Ved stor sandsynlighed for trisomi (f.eks. nakkefold $\geq 3,5$ mm) kan man overveje aneuploidiscreening (f.eks. PCR) forud for evt. CMA-analyse.	
Som alternativ kan tilbydes NIPT (non-invasiv prænatal test), det er dog vigtigt at informere den gravide om, at NIPT ikke kan diagnosticere op til 50% af de alvorlige kromosomafvigelser, og derfor ikke er en ligeværdig undersøgelse sammenlignet med kromosomundersøgelse med anvendelse af CMA. Den gravide skal også informeres om, at NIPT er en screeningsundersøgelse, og at en høj risiko ved NIPT derfor skal følges op af en invasiv test (CVS eller AC).	
Der vil i sjældne tilfælde kunne tages særlige hensyn og tilbydes invasiv diagnostik eller NIPT hos gravide med en lav risiko, men kun efter grundig rådgivning af den gravide	

### Forkortelser

AC	Amniocentese
cFTS	Kombineret 1. trimester risikovurdering (Combined First Trimester Screening)
CMA	Chromosomal mikroarray
CVS	Chorion villus sampling
DR	Detektionsrate
NF	Nakkefold
NIPT	Non-Invasiv Prænatal Test
SPR	Screen-positiv rate
T13	Trisomi 13/Patau Syndrom
T18	Trisomi 18/Edward Syndrom
T21	Trisomi 21/Down Syndrom

### Indledning og baggrund

Baggrunden for denne revision af 1. trimester guideline er, at Sundhedsstyrelsen i 2016-2017 gennemførte en revision af "Retningslinjer for fosterdiagnostik – prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik", der udkom i 2004, og som hidtil har været grundlaget for DFMS guideline vedr. 1. Trimester skanning og risikovurdering.

Ud over hvad revisionen af SST's retningslinjer fra 2017 dækker, er udviklingen indenfor især den prænatale genetiske diagnostik gået meget stærkt, med bl.a. nye guidelines for anvendelse af Kromosomal Microarray, hvilket har været yderligere grundlag for revision af DFMS guideline fra 2009

Med de reviderede SST retningslinjer fra 2017, er der ikke ændret på den grundlæggende struktur af det fosterdiagnostiske tilbud i retningslinjerne fra 2004, eller på hvilke tilstande man undersøger hos fosteret, nemlig misdannelser og kromosomafvigelser, primært trisomi 21, 18 og 13.

En væsentlig ændring er dog, at formålet med fosterdiagnostikken er justeret, således at det yderligere fokuserer på barnets perspektiv.

Fri og lige adgang til sundhedsydelser er en af grundpillerne i det danske sundhedsvæsen, og SST's retningslinjer er med til at understøtte et ensartet offentligt tilbud af høj kvalitet til alle gravide i Danmark, der siden 2004 har fået tilbud om information om fosterdiagnostiske undersøgelser.

Det nationale tilbud om fosterdiagnostik har siden indførelsen haft til formål gennem neutral og fyldestgørende information at give den gravide/parret mulighed for at træffe de valg, der er rigtige for hende/dem – ikke at hindre fødsel af børn med alvorlige sygdomme eller handicap.

Formålet med tilbuddet om fosterdiagnostiske undersøgelser er at opnå viden om graviditeten og fosterets tilstand med henblik på at kunne tage eventuelle forholdsregler i forløbet eller i forbindelse med fødslen og perioden herefter. Hvis undersøgelserne viser, at barnet vil få alvorlig sygdom eller handicap, kan denne viden give

1. barnet en bedre start på livet ved at:
  - a. følge graviditeten tættere og have den nødvendige ekspertise og beredskab klar ved og efter fødslen
  - b. give forældrene mulighed for at forberede sig mentalt og følelsesmæssigt på at få et barn med handicap eller alvorlig sygdom
2. kvinden mulighed for at søge om tilladelse til afbrydelse af graviditeten efter 12. uge.

Terminologien er i retningslinjerne fra 2017 gennemgået og ændret til mere neutrale ord, fx benyttes "kromosomafvigelse" i stedet for "kromosomfejl". "Nakkefoldsskanning" ændrer navn til "1. trimesterskanning" og "misdannelsesskanning" til "2. trimesterskanning".

I pjecen til kommende forældre anvendes ordet "sandsynlighed" i stedet for "risiko".

Ordet "risikovurdering" er dog et indarbejdet fagligt begreb, hvorfor det er bibeholdt i også SST's 2017 retningslinjer.

1. trimester-skanning skal tilbydes alle gravide omkring 12. graviditetsuge, uanset om de ønsker en risikovurdering eller ej.

Hvis den gravide også ønsker og giver samtykke til en risikovurdering, måles desuden tykkelsen af nakkefolden ved 1. trimester-skanningen, og risikoberegningen foretages som hidtil inklusive de biokemiske markører taget ved blodprøve (doubletest) omkring uge 9.

Det anbefales også, at informationen om undersøgelserne gives trinvis i blokke, når de prænatale tilbud er aktuelle i forhold til graviditetslængden, og at forældrene ved påvist forhøjet risiko skal have mulighed for betænkningstid inden valg af videre undersøgelser.

## **1. Trimester UL-skanning**

1. Trimesterskanning tilbydes alle gravide med henblik på:

- at bekræfte, at der er liv
- at bestemme antal fostre, og ved flerfold at bestemme choriositeten
- at fastsætte terminsdatoen

Herudover er 1. trimester skanningen en tidlig gennemskanning mhp måling af biometrier og gennemgang af fostrets anatomi. Skanning på dette tidspunkt af graviditeten modsvarer ikke gennemgangen af anatomi ved 2. trimester skanningen i uge 19-20, da man i 1. trimester kun kan se de mest alvorlige misdannelser (f.eks. manglende hjerne, manglende ekstremiteter eller stor bugvægsdefekt), hvorfor detektionsraten er afhængig af organsystem og alvorlighedsgrad. Flere opgørelser og FØTOdatabasens årsrapporter har dog vist at man ved 1. trimester skanningen finder op mod 100% af de alvorligste misdannelser (akrani og bugvægsdefekter), samt over halvdelen af de alvorligste hjertemisdannelser<sup>5-7</sup>.

En metaanalyse fra 2017 viser at i en lavrisikopopulation kan >40% af alle prænatalt diagnosticerede misdannelser, og 45% af "major anomalies" påvises ifbm 1. Trimester UL-skanningen, og i højrisikopopulationer kunne >60% af alle misdannelser identificeres ifbm 1. Trimester UL-skanningen<sup>8</sup>.

Derfor er en grundig gennemgang af fostres anatomi og måling af biometrier en vigtig del af 1. trimester skanningen, og bør gennemføres i henhold til ISUOG (2013) guideline<sup>9</sup> (nedenstående billeder er fra denne reference):

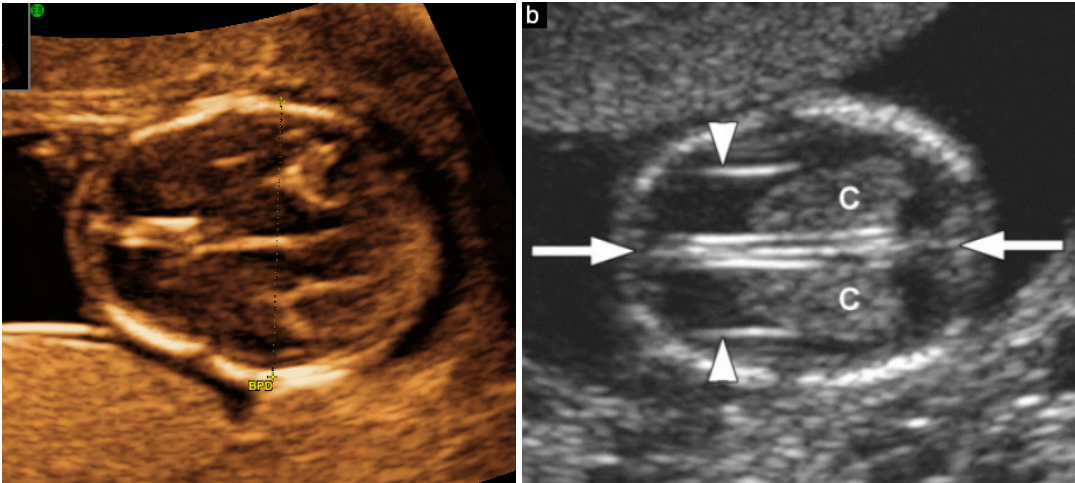
1. Måling af CRL mhp gestationsalderbestemmelse
2. Måling af BPD for at sikre overensstemmelse mellem CRL og caputs størrelse, og kranieknoglerne visualiseres m.h.p. at udelukke akrani.
3. Vurderingen af profilen, inkl. tilstedeværelse af næseben.
4. Vurdering af bugvæggen og NS insertionen m.h.p. at udelukke bugvægsdefekt.
5. Visualisering af mavesækken i ve side af abdomen
6. Vurdering af ekstremiteter m.h.p. at udelukke manglende (ameli) eller alvorligste deformiteter. Vurdering og fingre og tæer foretages ikke rutinemæssigt.
7. Vurdering af columnas udseende og form for at udelukke alvorlig columnadefekt.
8. Vurdering af blærens størrelse, og måling af længden hvis den skønnes stor (>6 mm). Blæren kan ikke visualiseres hos 5-10% normale fostre ifbm NF-skanningen (bør kunne ses fra uge 12), ikke-visualiseret blære ifbm 1. trimesterskanningen medfører ikke rutinemæssigt tilbud om ekstra skanninger
9. Ved flerfold graviditet: bestemmelse af antal fostre samt koriositet. Fostrenes beliggenhed i uterus, samt placeringen af placenta for hvert foster beskrives, og skrives gerne i Astraias "Message" felt.

Vedr 1: Måling af CRL

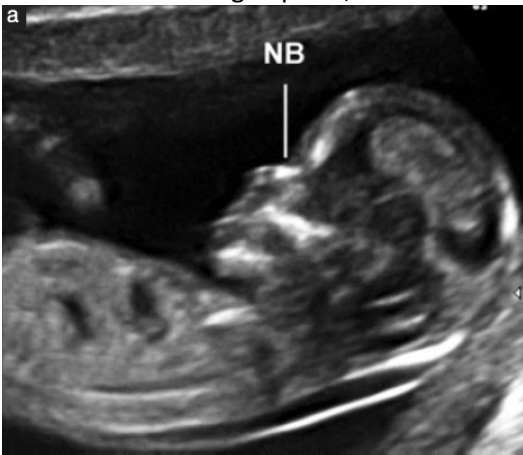


Vedr 2: Måling af BPD, udelukke akrani

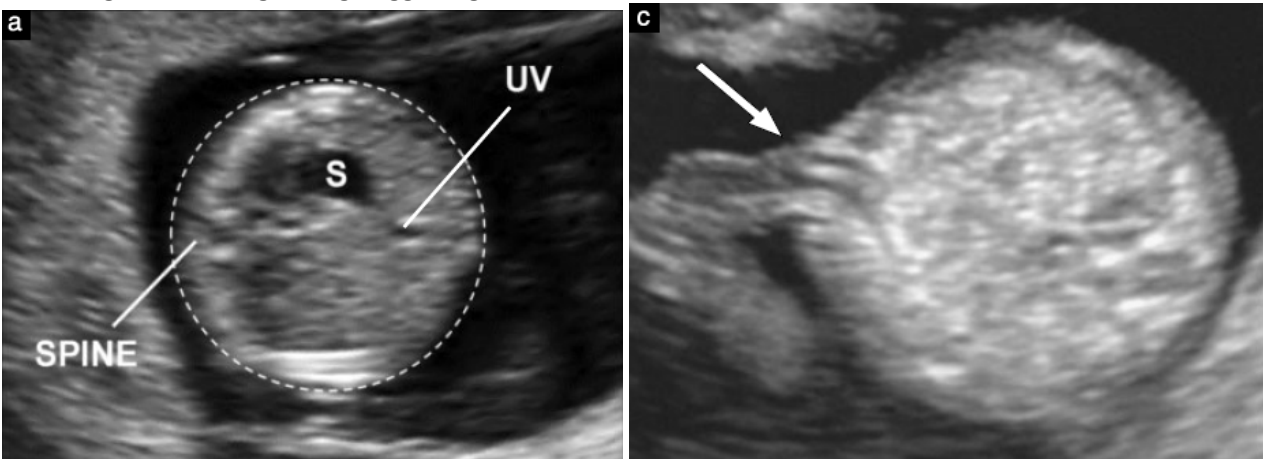




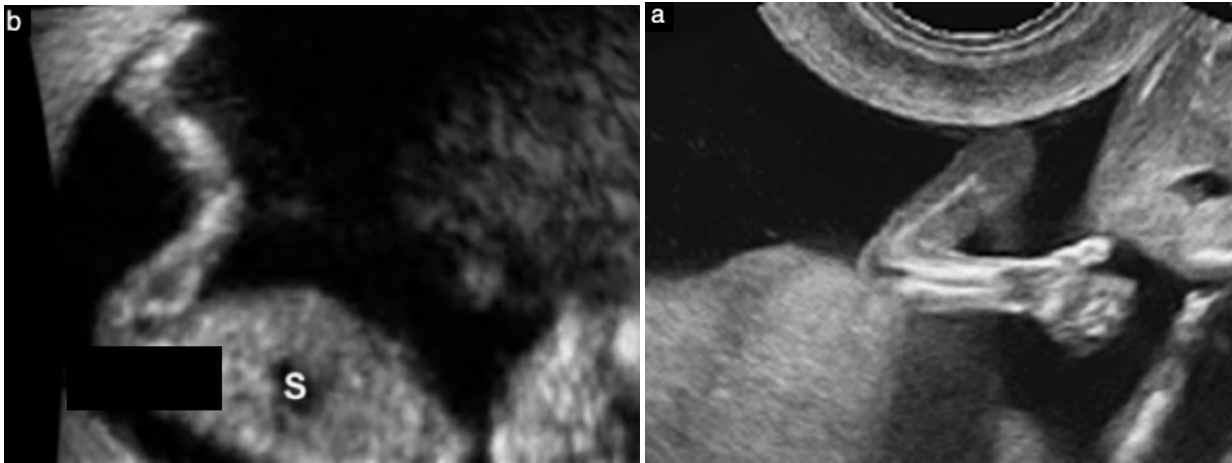
Vedr 3: Visualisering af profil, inkl NB



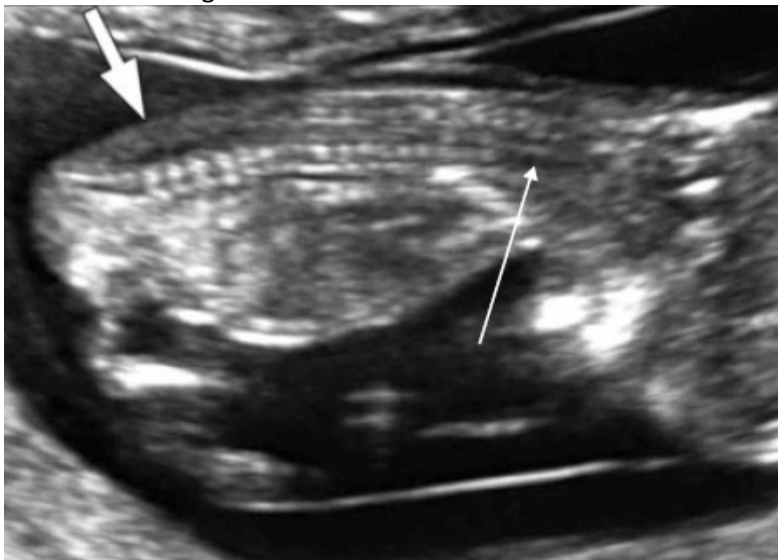
Vedr 4 og 5: Vurdering af bugvæggen og NS insertionen samt mavesækken



Vedr 6: Visualisering af ekstremiteter



Vedr 7: Vurdering af columna



### **1. Trimester misdannelse (Major Marker)**

Hvis der ifbm 1. trimester skanningen er fundet en af følgende misdannelser (Major Markers), vil dette medføre en øget risiko for kromosomafvigelse, når det registreres i Astraia:

- Holoprosencefali
- Diafragmahernie
- AVSD
- Omfalocele
- Megacystis

Risikoen for trisomi vil med en eller flere af disse misdannelser beregnes ud fra nedenstående tabel (kopieret fra Astraia's 1. trimester manual):

Major marker	Fixed risk		
	T21	T18	T13
Holoprosencephaly	-	-	1 in 2
Diaphragmatic hernia	-	1 in 4	-
AVSD	1 in 2	-	-
Exomphalos	-	1 in 4	1 in 10
Megacystis	-	1 in 10	1 in 10
Exomphalos and megacystis	-	1 in 3	1 in 3
Holoprosencephaly and exomphalos / megacystis	-	-	1 in 2
Diaphragmatic hernia and exomphalos / megacystis	-	1 in 2	-

### Sandsynlighedsberegning for kromosomafvigelse (cFTS/Combined First trimester Screening)

Ved ønske om sandsynlighedsberegning for kromosomafvigelse foretages denne optimalt som kombineret

1. trimester risikovurdering (cFTS) ud fra:

- den gravides alder
- fostrets størrelse (CRL 45-84 mm)
- størrelsen af nakkefolden
- resultatet af dobbelttesten (2 biokemiske markører, PAPP-A og  $\beta$ -hCG)
- sandsynligheden justeret i forhold til en række kendte confoundere for resultatet af dobbelttesten – se nedenfor
- + evt. supplerende UL-markører – se nedenfor

### Måling af nakkefold (NF)

NF måles i henhold til FMF's guideline, som kan ses i Astraia ved at klikke på >tasten ud for feltet, hvor NF-målet skal indtastes

1. CRL skal være mellem CRL 45 mm og 84 mm.
2. NF er afstanden mellem huden over columnas forside, den måles hvor denne er størst.
3. Fostrets NF måles med fostret lejret horisontalt i billedet i midtsagittalplanet, hvor en tydelig ansigtsprofil er synlig. NF skal visualiseres over et længere stykke mellem nakke og krop.
4. Målingen foretages på et forstørret brystbillede af fostret, således at målekaliberen måler minimum 0,1 mm ved ændring af dens placering.
5. Tværkaliberen på målekrydserne skal flugte med den del af huden og columnas overflade, som vender ind mod det ekkofrie spatium, der udgør nakkefolden. Det er vigtigt, at man, når man har forstørret billedet, sætter krydserne helt ude i de hvide streger, og ikke indenfor linierne i det grå "fuzzy" område.



6. Fostret skal ligge i hvileposition – samme som ved CRL målingen, ellers over- eller underestimeres nakkefoldens størrelse.

7. Flere målinger foretages og den største, som opfylder ovenstående kriterier anvendes til risikoberegningen – billeddokumentation af mindst en måling bør sikres.

8. Det er vigtigt, at der under undersøgelsen skelnes mellem amnionhinden og NF.

#### Normal nakkefold



#### Stor nakkefold



#### Dobbeltesten (DT)

Som screening for trisomi i 1. trimester anvendes to biokemiske markører, der produceres af placenta

- PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A) og
- Frit  $\beta$ -hCG (frit-beta-humant-chorion-gonadotropin).

I graviditeter, hvor fosteret har Downs syndrom er MoM-værdierne (Multiples of the Median) for PAPP-A typisk halveret i forhold til den normale graviditet, og MoM-værdierne for  $\beta$ -hCG er typisk fordoblet

De målte værdier for PAPP-A og  $\beta$ -hCG varierer betydeligt med graviditetens længde, og en række andre faktorer:

- Moderens vægt (kg)
- Moderens etnicitet (kaukasisk, afrokaribisk, orientalsk, asiatisk, andet)
- Rygning (ja/nej)
- Konception: IVF graviditet (ja/nej)
- Paritet (nullipara/multipara)
- Maternal diabetes (nej/Type 1/Type 2)
- Antal fostre, og choriocitet ved flerfoldsgraviditet.
- Analyseplatformen (alle i DK anvender i dag Kryptor)
- Evt resultat af dobbeltest i tidligere normal graviditet

Man kan ikke foretage risikoberegning i Astraia med brug af de biokemiske markører uden at de ovenstående variabler er registreret. I Astraia omregnes serumværdien til en MoM-værdi, som beskriver forholdet mellem den målte blodprøveværdi, og den forventede for et foster uden Downs syndrom under hensyntagen til ovenstående faktorer.

Dobbelttesten kan tages i gestationsuge 8+0 til 14+1, med højere detektionsrate for Downs når taget tidligt (før uge 10+0).

### Anvendelse af dobbeltest resultatet fra tidligere normal graviditet.

For den enkelte kvinde er der en klar sammenhæng mellem dobbeltestresultat i gentagne graviditeter (dvs. det er sandsynligt, at biokemien vil være nogenlunde ens i gentagne graviditeter). Derfor kan man indregne denne sammenhæng i en aktuell graviditets risikovurdering. Denne sammenhæng gælder selvfølgelig kun for normale graviditeter.

Astraia kan automatisk anvende resultatet fra tidligere, normal graviditet, såfremt

- at der i en tidligere graviditet foreligger resultat af dobbelttest (MoM-værdier)
- at der i den pågældende graviditet i Astraia er indtastet enten
  - Normalt karyotypesvar, eller
  - Graviditetsudkomme.

At der er indtastet et graviditetsudkomme i Astraia sikrer ikke i sig selv at graviditeten var normal, derfor skal man spørge ind til dette.

Er man i tvivl om graviditetsudkomme var normalt, undlades medregning af tidligere dobbelttest.

Hvis ovenstående forudsætninger er opfyldt i Astraia, vil der fremkomme en "Anvend"-knap på siden med indtastning af dobbelttest:

The screenshot shows the Astraia software interface with the 'Anvend' button circled in red. The interface includes tabs for 'Anamnese', 'Ultralydskanning', 'Detaljeret anatomi', 'Biokemi', 'Middelblodtryk (MAP)', and 'Risikoberegning'. The 'Preve taget' is 21-10-2013, and 'GA fra CRL' is 8+5. The 'Kit producent' is BRAHMS Kryptor. The 'Anvend' button is located at the bottom right of the form.

Når man klikker på denne, hentes resultaterne fra tidligere graviditets dobbelttest. Hvis man fortryder medregning af disse, fjernes "fluebenet" i checkboksen, se nedenfor:

The screenshot shows the Astraia software interface with the 'Anvend' button circled in red. The interface includes tabs for 'Anamnese', 'Ultralydskanning', 'Detaljeret anatomi', 'Biokemi', 'Middelblodtryk (MAP)', and 'Risikoberegning'. The 'Preve taget' is 21-10-2013, and 'GA fra CRL' is 8+5. The 'Kit producent' is BRAHMS Kryptor. The 'Anvend' button is located at the bottom right of the form. The checkbox 'MoM-værdier fra tidligere normal graviditet' is checked.

### **Cut-off for øget sandsynlighed for kromosomafvigelse**

I Danmark har vi valgt at sandsynligheden for kromosomafvigelse beregnes på undersøgelsestidspunktet (for 1. trimester skanningen):

- Lav sandsynlighed er
  - Sandsynlighed for T21: mindre end eller lig med 1:300
  - Sandsynlighed for T18/T13 mindre end eller lig med 1:150
- Øget sandsynlighed er tilsvarende
  - Sandsynlighed for T21: Større 1:300
  - Sandsynlighed for T18/T13 større end 1:150

### **Øget sandsynlighed for kromosomafvigelse på baggrund af SST's enkeltkriterier**

Ud over ovennævnte er tilstedeværelse af en eller flere af følgende enkeltmarkører i SST's nye retningslinjer fra 2017 også defineret som øget risiko/sandsynlighed for kromosomafvigelse - uanset sandsynligheden for trisomi<sup>3</sup>. Enkeltkriterier medfører især øget sandsynlighed for non-trisomi kromosomafvigelse, og der anbefales derfor invasiv diagnostik med CMA ved (uafhængigt af resultatet af risikoberegningen):

- Nakkefold  $\geq 3,5$  mm
- Abnorm biokemi (PAPP-A eller frit b-hCG  $<0,2$  MoM, eller frit b-hCG  $\geq 5,0$  MoM)
- Maternel alder  $\geq 45$  år.

### **Håndtering ved øget sandsynlighed for kromosomafvigelse**

#### **Invasiv diagnostik med CMA**

Ved øget sandsynlighed for kromosomafvigelse tilbydes diagnostisk test, primært i form af moderkageprøve (CVS) med kromosomundersøgelse i form af kromosomal microarray (CMA)/array-CGH, se DFMS guideline vedr CMA<sup>4</sup>.

Ved stor sandsynlighed for trisomi (f.eks. nakkefold  $\geq 3,5$  mm) kan man overveje aneuploidiscreening (f.eks. PCR) forud for evt. CMA-analyse.

#### **NIPT**

Som alternativ kan tilbydes NIPT (non-invasiv prænatal test)

I den gravides blod findes ganske små mængder arvemateriale fra fosteret (moderkagen) kaldet frit føtalt DNA. Non-Invasiv Prænatal Test (NIPT) er en test, hvor man på en blodprøve fra den gravide med en avanceret analyse af frit føtalt DNA kan bestemme sandsynligheden for, at fosteret har trisomi 21 (Downs syndrom), 13 (Patau syndrom) eller 18 (Edwards syndrom). Frit føtalt DNA i mors blod kan måles fra 4-5 ugers graviditet, og mængden stiger i løbet af graviditeten. Først fra ca. 10. graviditetsuge er der tilstrækkelige mængder til at foretage NIPT.

NIPT er ikke en endelig diagnostisk test.

Hvis prøvesvaret viser øget risiko for tilstedeværelse af en kromosomafvigelse, og den gravide alene på baggrund af dette ønsker at afbryde graviditeten, skal diagnosen bekræftes ved en CVS eller AC, enten ved QFPCR, kromosomundersøgelse eller CMA.

#### **Fordele ved NIPT**

Moderkage- og fostervandsprøve er i mange år beskrevet som associeret med en risiko på  $<0,5$  % for at abortere (en stor metaanalyse fra 2015<sup>10</sup> og en stor dansk undersøgelse fra 2016<sup>11</sup> tyder dog på at den

procedurerelaterede risiko er endnu mindre), er der ingen risiko for hverken den gravide eller fosteret ved selve proceduren (blodprøvetagning) ifm. NIPT.

NIPT har en høj detektionsrate for trisomierne. Testen kan påvise >99 % af alle fostre med Downs syndrom, med FPR<0,1% og 98 % af fostre med Edwards syndrom med FPR<0,1% samt 91 % af fostre med Patau syndrom<sup>12,13</sup>, med FPR<0,1%. Falske positive svar forekommer i omkring 0,3 % af tilfældene (sv.t. 1 ud af 300).

### **Begrænsninger ved NIPT**

Med NIPT finder man primært de kendt trisomier, og dermed kun en del af de kromosomafvigelse, som kan påvises ved en invasiv prøve

Andelen af klinisk betydende abnorme kromosomanomalier, der ikke kan diagnosticeres med NIPT, er afhængigt af hvad man sammenligner NIPT med, og med NIPT teknikken

I en større dansk opgørelse fra 2014, hvor langt hovedparten af invasive kromosomanalyser var standard cytogenetiske analyser, fandt man at standard NIPT ville overse 23% af de klinisk betydende, abnorme kromosomafvigelse<sup>14</sup>. Men nyere undersøgelser hvor man sammenligner med CMA, har man fundet at andelen af betydende, abnorme kromosomafvigelse der ikke kan diagnosticeres med NIPT er 50%, eller højere<sup>15-18</sup>

Da cFDS har vist sig at kunne identificere en del af disse klinisk betydende atypiske abnorme kromosomafvigelse, kan NIPT derfor ikke erstatte risikovurderingen baseret på måling af nakkefolden og doubletesten.

Inkonklusive svar eller usikkert resultat forekommer hos ca. 4 %. Det skyldes oftest, at andelen af frit føtalt DNA i prøven ikke er højt nok til at give et præcist resultat. Årsagen kan fx være overvægt hos moderen (se nedenfor), eller at prøven er taget tidligt i graviditeten.

Testen er forbundet med større usikkerhed hos gravide med høj vægt (>90 kg), eftersom der er lavere andel af fosterets DNA i moderens blod, jo højere moderens BMI er. Men langt størstedelen af de gravide uanset vægt har tilstrækkelig føtal fraktion, såfremt NIPT tages i gestationsuge 11 eller senere<sup>19</sup>.

Testen har en forholdsvis høj forekomst af falsk positive, når det drejer sig om kønskromosom-abnormiteter på grund af biologisk varians. SST anbefaler derfor, at der ikke rutinemæssigt analyseres for kønskromosomabnormiteter ved NIPT hos gravide. Hvorvidt NIPT af gravide i højrisikogruppen kan inkludere analyse for kønskromosomabnormiteter, afhænger af den konkrete kliniske problemstilling og af den anvendte NIPT-plattform.

### **Tilbud om NIPT til gravide i højrisikogruppen**

NIPT bør tilbydes til gravide med høj risiko (risiko  $\geq 1:300$ ) som et alternativ til de invasive prøver (CVS-moderkagebiopsi eller AC-fostervandsprøve). Kvinden vil som regel være 12-14 uger inde i graviditeten. På landsplan takkede ca. 15 % af de gravide med høj risiko (>1:300) i perioden 2008-2011 nej til invasive undersøgelser med nogle regionale forskelle. Det er især gravide med risiko tæt mod 1:300 og/eller som har haft svært ved at blive gravide, som fravælger invasiv undersøgelse. NIPT er et risikofrit alternativ til disse kvinder.

Gravide med forhøjet risiko som følge af enkeltkriterierne tilbydes primært invasiv prøve

### **Tilbud om NIPT til tvillingegravide**

NIPT ved flerfoldsgraviditeter giver en højere forekomst af inkonklusive svar. Såfremt det drejer sig om monozygote (enæggede) tvillinger, dvs. at de er genetisk identiske, er NIPT lige så pålidelig som ved singleton graviditet. Når tvillingerne er dizygot (tveæggede), og altså genetisk forskellige, bidrager de hver især til den meget lille mængde foster-DNA i maternelt plasma, men ikke nødvendigvis med 50 % hver, og det er ikke altid muligt at bestemme den føtale DNA-fraktion for hvert foster.

Nylige studier af NIPT til tvillinger viste, at den samlede føtale DNA-fraktion var signifikant lavere ved tvillingegraviditet. Nogle studier har trods dette vist næsten samme screeningsperformance som hos singletons<sup>13</sup>, andre har vist lavere, med inkonklusive svar eller usikkert resultat forekom hos 9,4 %<sup>20</sup>. Anvendelse af NIPT til tvillingegraviditet forudsætter, at det pågældende laboratorium har valideret analysen på diskordante tvillinger, samt at den føtale fraktion for hvert af de to fostre kan bestemmes. Hvert laboratorium, som udbyder NIPT, bør have retningslinjer for eventuel anvendelse af NIPT ved gemelli graviditet.

Såfremt NIPT tilbydes tvillingegravide, skal der gives grundig information om den større risiko for usikkert/inkonklusivt svar på testen ved tvillingegraviditet.

### Sammenhæng mellem NF-størrelse og risikoen for anden, non-kromosomal sygdom

Da mange non-kromosomale sygdomme, misdannelser (og genetiske syndromer) er korreleret til størrelsen af NF, er en tyk NF ved 1. trimester skanningen også en risikofaktor for disse sygdomme.

Man har derfor i en årrække gennemført studier mhp residualrisikoen for non-kromosomal sygdom / genetiske syndromer<sup>21-27</sup>, hvor især risikoen for kongenit hjertesygdom<sup>28-31</sup> og en række genetiske syndromer (b.la Noonan) er dokumenteret<sup>21-27</sup>.

Nedenstående tabel fra et tidligt af ovenstående arbejder viser sammenhængen mellem NF-størrelse hos foster med normale kromosomer, og risikoen for non-kromosomale sygdomme, og misdannelser på undersøgelsestidspunktet (NF-skanning)<sup>26</sup>

Nakkefold	Intrauterin død	Betydende anomalier inkl hjertemisdannelser	Hjertemisdannelse	Rask levendefødt
<b>Normal karyotype</b>				
< 95 centil (baggrundsrisiko)	<b>1,3%</b>	<b>1,6%</b>	<b>0,7%</b>	<b>97%</b>
95 - 99 centil	<b>1,3%</b>	<b>2,5 %</b>	<b>1,8%</b>	<b>96,6%</b>
3,5 - 4,4 mm	<b>2,7%</b>	<b>10%</b>	<b>3,5%</b>	<b>88,7%</b>
4,5 - 5,4 mm	<b>3,4%</b>	<b>18,5%</b>	<b>6,4%</b>	<b>75 %</b>
5,5 - 6,4 mm	<b>10,1%</b>	<b>24,2%</b>	<b>12,7%</b>	<b>60,6%</b>
≥ 6,5 mm	<b>19%</b>	<b>46,2%</b>		<b>42%</b>

Noget af det meget vanskelige i sådanne opgørelser er, at residualrisikoen er helt afhængig af den forudgående udredning, både mhp misdannelser og genetisk udredning. I Danmark tilbydes alle gravide en grundig 1. trimester UL-skanning og genetisk udredning med CMA ved NF > 3,5mm, hvorfor man må formode, at denne residualrisiko for gravide undersøgt i hht SST's retningslinjer og DFMS guidelines er mindre end i dårligere undersøgte populationer.

I en finsk opgørelse fra 2002-2007 (follow-up indtil 2012) af 691 fostre/fødte børn med 1. trimester NF>95 percentilen fandt man at 4,2% havde forsinket udvikling, og 1,7% havde alvorlig forsinket udvikling<sup>32</sup>.



Et meget stort dansk arbejde fra 2016 med data på over 220.000 euploide graviditeter fra FØTOdatabasen viste, at der ikke var øget risiko for "intellectual disabilities" i populationen med et 1. trimester NF mål mellem 95 og 99 percentilen. Men der var derimod øget risiko med OR på 6,16 for "intellectual disabilities" og OR på 2,5 for Autism Spectrum Disorders (ASD) i populationen med et 1. trimester NF mål over 99 percentilen (NF  $\geq 3,5$  mm), sammenlignet med børn hvor NF målet var  $<95$  percentilen. Den absolutte risiko for forsinket udvikling var dog kun 0,05% og 0,32% for ASD. NF mål over 99 percentilen var ikke associeret med øget risiko for cerebral parese, epilepsi eller feberkrampe<sup>33</sup>.

#### Da der ved NF $\geq 3,5$ mm med normal kromosomundersøgelse er øget sandsynlighed for

- Medfødt hjertesygdom
- Parvovirus B-19 infektion
- Andre misdannelser/genetiske syndromer

#### Er det vigtigt at disse gravide tilbydes

- Kromosomundersøgelse med CMA
- Tidlig og sen fosterekkokardiografi, jvf DFMS guideline for fosterekkokardiografi
- Torch-screening
- 2. trimester skanning

#### Ekstra UL-markører

##### Næseben

Man bør altid ifbm 1. trim skanning vurdere profilen, inkl. om der er næseben tilstede. Hvis fostret ligger, så man ikke kan vurdere næsebenet, er det dog som hovedregel *ikke* en grund til at gentage skanningen. Et normalt næseben anvendes som hovedregel *ikke* til at reducere sandsynligheden for Downs.

##### Synligt NB



##### Manglende NB

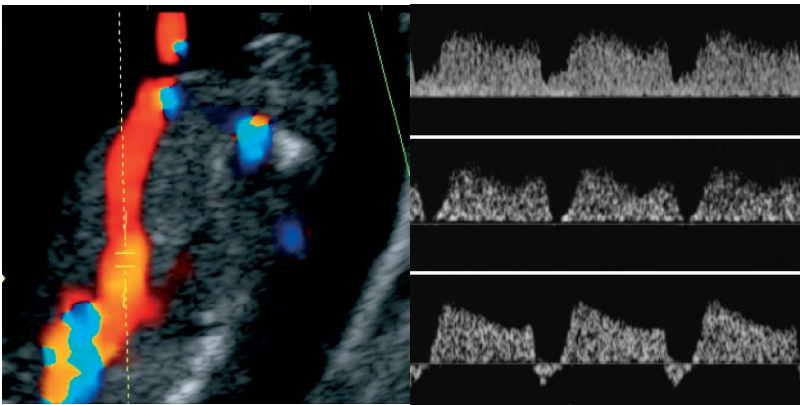


##### Ductus Venosus flow (PI eller negativ A-tak)

Man kan på særlig indikation anvende ductus venosus PI som ekstra markør i risikoberegningen<sup>34 35</sup>.  
Teknik:

- Stille foster (helst), i sagittalsnit.

- Zoom, så thorax og abdomen fylder det meste af billedet.
- Med color doppler (skala/range 15-20 cm/s) følges vena umbilicalis til indløb i vena cava inferior lige under hjertet.
- DV ses ofte som aliasering lige ved vena umbilicalis indløb i vena cava inferior.
- Placer gate over DV, gate/sampling volume 0,5-1mm. Hvis A takken ved 1. forsøg er positiv er yderligere indstillinger unødvendige. Ved negativ eller absent A tak, skal sampling foretages optimalt for at mindske risikoen for falsk positive fund.
- Brug vinkelkorrektion, <30 grader fra insonationsvinkel.
- Øg sweep-speed, så der kun er 4-5 komplekser på skærmen.
- Sæt low/wall motion filter så lavt som muligt.
- Korrekt placering sikres ved typisk udseende 3-takket DV flowkurve (S, D og A takker).
- Ved teknisk korrekt måling og normalt flow er det ikke nødvendigt at gentage målingerne. Ved abnormt flow måles 3 gange.
- Ved alle målinger måles DV PI (pulsatility index).
- Abnormt DV flow: Højt PI eller negativ A-tak.



Der er fundet en signifikant sammenhæng mellem abnorm ductus venosus Doppler flow undersøgelse (høj PI evt negativ A-tak) foretaget mellem 11 og 13+6 uger og forekomsten af aneuploidi hos fostret. Negativ a-tak ses hyppigere jo mindre CRL er og jo større nakkefalten er.

Ved brug af DV flow sammen med den kombinerede risikovurdering, vil man formentlig kunne opnå reduktion i antallet af falsk positive undersøgelser, og måske en øget detektionsrate af trisomi.

Hertil kommer at abnormt DV flow er en risikomarkør for medfødt hjertesygdom, hvorfor der ved negativ A-tak i DV bør tilbydes opfølgning med fosterherteskanning.

DV-flow registreres i Astraia i 1. trimester udelukkende som PI-værdien (Pulsatility Index).

Brug af DV-flow i risikoberegningen kræver særskilt FMF-certificering, ellers medregnes resultatet ikke.

### ***Tricuspidal flow/tricuspidal regurgitation (TR)***

Man kan på særlig indikation anvende vurdering af TR som ekstra markør i risikoberegningen<sup>36-38</sup>.

Teknik:

- 4-Kammer billede, med septum <30 grader fra insonationsvinkel.
- Zoom, så thorax fylder det meste af billedet.
- Gate/sampling volume 2-3 mm.
- Gate placeres over trikuspidalklappen.
- Korrekt placering sikres ved normalt udseende E-A flowkurve.
- Ved teknisk korrekt måling og normalt flow er det ikke nødvendigt at gentage målingerne. Ved abnormt flow måles 3 gange.

- Patologisk Tricuspidal Regurgitation=TR.
  - MODSAT retning af E-A komplekserne
  - Varer >50% af systolen (området mellem E-A komplekserne)
  - Med hastighed >60 cm/s

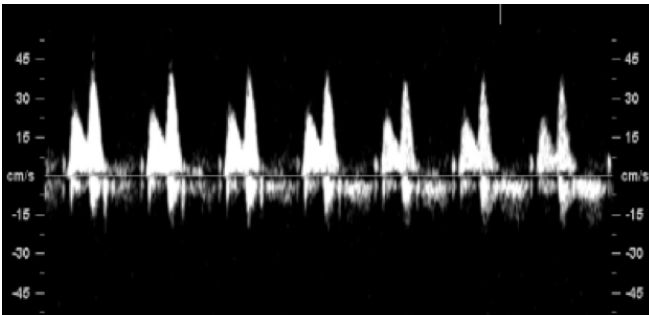


Ultralydbillede der viser et firkammerbillede af hjertet i 13 uger med apex opadtil i billedet. Doppler opsamlings voluminet er placeret over trikuspidal klappen.

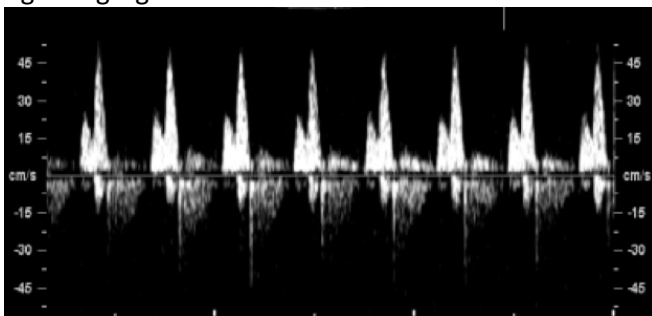
Trikuspidal-regurgitation er almindeligt forekommende hos fostre med aneuploidi mellem 11 og 13+6 uger. Det er fundet hos mindre end 5 % af kromosomt normale fostre, hos mere end 65% af fostre med Downs syndrom og hos mere end 30 % med trisomi 18.

Fund af TR i 1. trimester øger derfor risikoen for trisomi, samt risikoen for strukturel hjertefejl.

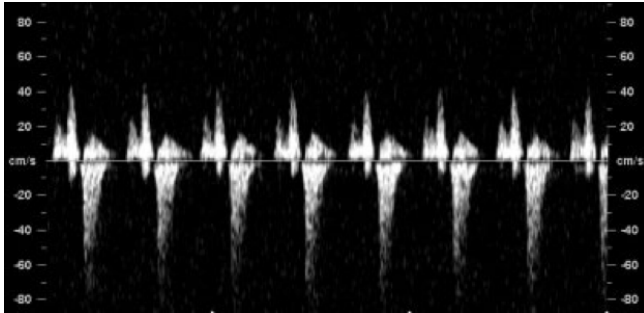
Nedenstående billeder illustrerer undersøgelsesfund.



Ingen regurgitation under diastolen.



Kort omvendt spids dannet af lukning af klappen og strålebetinget af aorta og pulmonal arterie flow.



Regurgitation i godt halvdelen af systolen med en hastighed over 60 - 80cm/sek.

Klart abnormt ved mere end 80 cm/sek.

Registreres i Astraia, kun resultatet: Normal og abnorm indgår i beregningen, andre registreringer indgår ikke i risikoberegningen.

Brug af TR i risikoberegningen kræver særskilt FMF-certificering, ellers medregnes resultatet ikke.

### **Ansigtvinkel**

Ansigtvinkel (FA/Facial Angle) anvendes ikke længere ifbm risikoberegningen.

### **Gestationsalderbestemmelse og risikoberegning ved tvillinge-/flerlingegraviditet**

Ved flerfoldsgraviditeter fastsættes gestationsalderen efter det foster, som har størst CRL, da ingen (eller få) tilstande medfører for stort foster i 1. trimester, hvorimod mange tilstande (inkl. patologiske) kan medføre for lille foster i 1. trimester.

Ved dichorisk og monochorisk tvillingegraviditet foretages risikovurdering som ved singletons; cFTS inkl. anvendelse af dobbelttest, med stort set samme screenings performance som ved singletons, dog er korrekt koriositetsbestemmelse afgørende for korrekt risikoberegning<sup>39</sup>.

Ved dichoriske tvillinger beregnes risikoen for hvert enkelt foster, ved monochoriske tvillinger beregnes risikoen ud fra et gennemsnit af risikoen ud fra hvert foster. Man kan med fordel supplere med ekstra UL-markører

Nyere artikler har dog vist at den anvendte prævalens for T21 hos singletons ikke er korrekt ved tvillingegraviditeter, idet prævalensen synes er lavere i tvillingegraviditeter, specielt i MC graviditeter<sup>40 41</sup>, hvilket måske med til at kompensere for en lavere detektionsrate ved cFTS i tvillingegraviditeter

Ved trillinger eller højere kan dobbelttesten ikke anvendes, 1. Trimester sandsynlighedsberegning kan alene beregnes ud fra maternelle data og anvendte UL-markører.

### **Anvendelse af dobbelttest ved vanishing twin**

I graviditet hvor der er tale om vanishing twin, med tilgrundet gået foster før uge 8+0 (CRL < 17 mm), kan dobbelttesten anvendes, såfremt denne er taget fra uge 11+0 eller senere. Gentag evt. dobbelttesten, såfremt denne er taget tidligere end dette.

### **Risikoberegning hos gravide, der i tidligere graviditet havde foster/barn med kromosomfejl**

Man kan i Astraia's risikomodul markere, at der har været tale om kromosomfejl i tidligere graviditet - se nedenfor. Dette vil modificere risikoberegningen. Men uanset resultatet når dette gøres, er det bedste estimat af risikoen for trisomi i aktuelle graviditet 0,75% + risikoen beregnet i Astraia.

Alle med tidligere trisomi vil dermed være screen-positive, og bør tilbydes CVS eller NIPT (afhængigt af lokal guideline).

Anamnese	<b>Første Trimester Ultralydskanning</b>	Detaljeret anatomi	Biokemi	Middelblodtryk (MAP)	Risikoberegning
Etnisk baggrund	Kaukasisk				
Kromosomfejl hos et tidligere barn eller foster:	<input type="checkbox"/> trisomi 21	<input type="checkbox"/> trisomi 18	<input type="checkbox"/> trisomi 13	anden:	

### NIPT ved tidligere graviditet med trisomi 13, 18 eller 21

Gravide med tidligere foster/barn med *fri* trisomi 13,18 og 21 (modsat trisomi som følge af translokation) kan tilbydes NIPT, gerne tidligt i graviditeten inden 1. trimester-risikovurdering, dog tidligst fra uge 10. Da NIPT ikke detekterer atypiske kromosomafvigelser anbefales at denne gruppe af gravide *også* tilbydes 1. Trimester skanning og risikovurdering.

Ofte vil det give mest mening at lave cFTS først, og derefter tage stilling til NIPT eller evt CVS.

Gravide med tidligere foster/barn med trisomi 13, 18 og 21, som følge af translokation bør primært tilbydes invasiv prøve, da der oftest er behov for mere omfattende analyse, end NIPT kan tilbyde.

Det påhviler den praktiserende læge at anføre dette i svangerskabsjournalen, således at den gravide hurtigt kan blive booket til CVS eller indkaldt til vurdering/samtale på den obstetriske afdeling.

### For sent til nakkefoldsskanning

Hvis den gravide er mere end 13 uger + 6 dage og det dermed ikke længere er muligt at foretage sandsynlighedsberegning ved hjælp af cFTS, er der følgende muligheder:

#### Ultralydskanning

Der kan i denne situation tilbydes en tidlig gennemskanning, svarende til hvad der er muligt ved den aktuelle gestationsalder

#### Sandsynlighedsberegning alene ud fra dobbelt test

DT kan anvendes / tages og medregnes i sandsynlighedsberegning (uden NF) frem til uge 14+1

### NIPT

På DFMS årlige 1. Trimester møde 5/12 2019 blev det besluttet at NIPT efter genetisk vejledning kan tilbydes som supplement til UL-skanningen

### Triplettest

Anvendelsen og analyse af triplettest er ophørt pr 1. April 2020

### Kvalitetssikring lokalt og nationalt

I Sundhedsstyrelsens retningslinjer fra 2004 (og de reviderede fra 2017) er det præciseret, at der er skærpede krav til kvalitetssikring af det nye nationale tilbud om sandsynlighedsberegning for kromosomsygdom.

Kvalitetssikring af tilbuddet foregår både lokalt og nationalt.

Der er specifikke kvalitetskrav både til personalet og de afdelinger, der udfører ultralydsskanninger og til de laboratorier, hvor de biokemiske analyser af serummarkører bliver foretaget.

Der kræves en speciel tilladelse (certificering) til at udføre nakkefoldsskanninger, og denne gives og fornyes årligt af FMF.

Det er den enkelte afdelings ansvar at følge op på den lokale screen-positiv rate og på detektionsraten af Downs syndrom. Dette kan gøres vha. prædefinerede audits/udtræk, der kan genereres af Astraia. Ved det årlige DFMS 1. trimester møde –med repræsentanter for alle afdelinger i DK - præsenteres og diskuteres screeningsperformance, ud fra lokale tal, og ud fra tal for FØTO databasen.

Sundhedsstyrelsen har i retningslinjerne fra 2004 fastsat, at de biokemiske laboratorierne som minimum skal udføre 1000 analyser årligt, og de skal, hvis de udfører mindre end 5000 årligt, indgå i et netværk med andre laboratorier, hvor data kan slås sammen mhp. kvalitetskontrol. SST har desuden anbefalet at alle dobbelttests taget som led i cFTS gemmes i 5 år, men det er på 1. Trimester mødet 5/12 2019 besluttet at 3 år er tilstrækkeligt. De biokemiske afdelinger i Danmark er alle certificeret i henhold til NEQAS og foretager alle regelmæssig intern og ekstern kvalitetskontrol af deres analyser. Herunder kontrolleres og justeres løbende afdelingens/afdelingernes MoM-medianer. Dette kan gøres vha. udtræk fra Astraia.

I Danmark er der etableret en national føtalmedicinsk kvalitets- og forsknings database (FØTOdatabasen)<sup>42</sup>. Databasen indeholder specificerede data fra alle afdelingers Astraia databaser samt genetiske og kliniske outcome data fra Dansk Cytogenetisk Centralregister og Landspatientregisteret. For yderligere information henvises til hjemmesiden <http://www.dfms.dk/fagligt/databasen.html>

## Referencer

1. Jørgensen C, Gjerris A-C, Bennedsen H, et al. DFMS Biometriguideline. 2008. <http://www.dfms.dk/Guidelines/Biometriguideline%202008.pdf>.
2. Pedersen NG, Olesen AW, Søgaard K, et al. DFMS Guideline for små biometrier ved gestationsalder under 22 uger. 2008. <http://www.dfms.dk/Guidelines/smaa%20biometrier%20080208.pdf>.
3. Sundhedsstyrelsen. Retningslinjer for fosterdiagnostik- prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik,. 2017. <https://www.sst.dk/da/sundhed-og-livsstil/graviditet-og-foedsel/~media/DF9E4D6167154966800B7ACC8B7F2B59.ashx>.
4. Vogel I, Fagerberg C, Bache I, et al. DFMS Guideline: Prænatal kromosom mikroarray analyse (CMA): DFMS, 2018.
5. FØTOdatabasen. FØTOdatabasen årsrapport 2015. Aarhus: RKKP (Regionernes Kvalitets Kompetence Program), 2016.
6. Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2013;122(6):1160-7. doi: 10.1097/AOG.0000000000000015 [published Online First: 2013/11/10]
7. Grande M, Arigita M, Borobio V, et al. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2012;39(2):157-63. doi: 10.1002/uog.10070 [published Online First: 2011/08/17]
8. Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, et al. Systematic review of first trimester ultrasound screening in detecting fetal structural anomalies and factors affecting screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 doi: 10.1002/uog.17246
9. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2013;41(1):102-13. doi: 10.1002/uog.12342 [published Online First: 2013/01/03]
10. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2015;45(1):16-26. doi: 10.1002/uog.14636 [published Online First: 2014/07/22]
11. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, et al. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147,987 singleton pregnancies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2016;47(1):38-44. doi: 10.1002/uog.15820 [published Online First: 2015/11/20]
12. Mackie FL, Hemming K, Allen S, et al. The accuracy of cell-free fetal DNA-based

- non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2017;124:14. doi: 10.1111/1471-0528.14050 [published Online First: 31/05/2016]
13. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2017;50(3):302-14. doi: 10.1002/uog.17484 [published Online First: 2017/04/12]
  14. Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, et al. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2014;43(3):265-71. doi: 10.1002/uog.13270 [published Online First: 2014/01/01]
  15. Vogel I, Petersen OB, Christensen R, et al. Chromosomal microarray as a primary diagnostic genomic tool for pregnancies defined as being at increased risk within a population based combined first-trimester screening program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 doi: 10.1002/uog.17548
  16. Srebniak MI, Joosten M, Knapen M, et al. Frequency of submicroscopic chromosome aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosome aberrations: a systematic review of literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 doi: 10.1002/uog.17533
  17. Sotiriadis A, Papoulidis I, Siomou E, et al. Non-invasive prenatal screening versus prenatal diagnosis by array comparative genomic hybridization: a comparative retrospective study. *Prenatal diagnosis* 2017;37(6):583-92. doi: 10.1002/pd.5051 [published Online First: 2017/04/14]
  18. Shani H, Goldwasser T, Keating J, et al. Chromosomal abnormalities not currently detected by cell-free fetal DNA: a retrospective analysis at a single center. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(6):729 e1-29 e11. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.025 [published Online First: 2016/01/02]
  19. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, et al. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2013;41(1):26-32. doi: 10.1002/uog.12331 [published Online First: 2012/10/31]
  20. Sarno L, Revello R, Hanson E, et al. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2016;47(6):705-11. doi: 10.1002/uog.15913 [published Online First: 2016/03/13]
  21. Bakker M, Pajkrt E, Bilardo CM. Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan: what next? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(3):355-66. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.10.004 [published Online First: 2013/12/18]
  22. Bilardo CM, Timmerman E, Pajkrt E, et al. Increased nuchal translucency in euploid fetuses--what should we be telling the parents? *Prenatal diagnosis* 2010;30(2):93-102. doi: 10.1002/pd.2396 [published Online First: 2010/01/16]
  23. Axt-Fliedner R, Hartge D, Chiriac A, et al. Long-term outcome for children born after a first-trimester measurement of increased nuchal translucency with a normal karyotype: a retrospective analysis. *Ultraschall Med* 2009;30(6):558-63. doi: 10.1055/s-2008-1027948 [published Online First: 2009/01/13]
  24. Senat MV, Bussieres L, Couderc S, et al. Long-term outcome of children born after a first-trimester measurement of nuchal translucency at the 99th percentile or greater with normal karyotype: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(1):53 e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2006.08.026 [published Online First: 2007/01/24]
  25. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005;192(4):1005-21. doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.093
  26. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, et al. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2001;18(1):9-17. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00454.x [published Online First: 2001/08/08]
  27. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2001;17(2):102-5. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00341.x [published Online First: 2001/03/17]

28. Wald NJ, Morris JK, Walker K, et al. Prenatal screening for serious congenital heart defects using nuchal translucency: a meta-analysis. *Prenatal diagnosis* 2008;28(12):1094-104. doi: 10.1002/pd.2124 [published Online First: 2008/11/15]
29. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 2007;109(2 Pt 1):376-83. doi: 10.1097/01.AOG.0000250473.99575.72 [published Online First: 2007/02/03]
30. Muller MA, Clur SA, Timmerman E, et al. Nuchal translucency measurement and congenital heart defects: modest association in low-risk pregnancies. *Prenatal diagnosis* 2007;27(2):164-9. doi: 10.1002/pd.1643 [published Online First: 2007/01/24]
31. Hyett J, Perdu M, Sharland G, et al. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 1999;318(7176):81-85.
32. Ayras O, Eronen M, Tikkanen M, et al. Long-term neurodevelopmental outcome of children from euploid pregnancies with increased nuchal translucency in the first trimester screening. *Prenatal diagnosis* 2015;35(4):362-9. doi: 10.1002/pd.4548 [published Online First: 2014/12/17]
33. Hellmuth SG, Pedersen LH, Miltoft CB, et al. Increased nuchal translucency thickness and risk of neurodevelopmental disorders. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2017;49(5):592-98. doi: 10.1002/uog.15961 [published Online First: 2016/05/18]
34. Maiz N, Wright D, Ferreira AF, et al. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 2012;31(4):221-9. doi: 10.1159/000337322 [published Online First: 2012/05/23]
35. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, et al. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009;33(5):512-7. doi: 10.1002/uog.6330 [published Online First: 2009/04/02]
36. Geipel A, Willruth A, Vieten J, et al. Nuchal fold thickness, nasal bone absence or hypoplasia, ductus venosus reversed flow and tricuspid valve regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 in the early second trimester. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010;35(5):535-9. doi: 10.1002/uog.7597 [published Online First: 2010/02/26]
37. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, et al. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009;33(1):18-22. doi: 10.1002/uog.6264 [published Online First: 2008/11/26]
38. Falcon O, Faiola S, Huggon I, et al. Fetal tricuspid regurgitation at the 11 + 0 to 13 + 6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006;27(6):609-12. doi: 10.1002/uog.2736 [published Online First: 2006/03/10]
39. Madsen HN, Ball S, Wright D, et al. A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2011;37(1):38-47. doi: 10.1002/uog.8845; 10.1002/uog.8845
40. Sparks TN, Norton ME, Flessel M, et al. Observed Rate of Down Syndrome in Twin Pregnancies. *Obstet Gynecol* 2016;128(5):1127-33. doi: 10.1097/AOG.0000000000001690 [published Online First: 2016/10/26]
41. Boyle B, Morris JK, McConkey R, et al. Prevalence and risk of Down syndrome in monozygotic and dizygotic multiple pregnancies in Europe: implications for prenatal screening. *BJOG* 2014;121(7):809-19; discussion 20. doi: 10.1111/1471-0528.12574 [published Online First: 2014/02/06]
42. Ekelund CK, Kopp TI, Tabor A, et al. The Danish Fetal Medicine database. *Clin Epidemiol* 2016;8:479-83. doi: 10.2147/CLEP.S99477 [published Online First: 2016/11/09]