

Arbejdsgruppens medlemmer:

Lene Sperling (tovholder), Keld Sørensen, Olav Bjørn Petersen, Connie Jørgensen
Niels Keller, Helle Zingenberg, Vibeke Brocks og Jeanette Tranberg Christensen.

Sandbjerg - rekommandationer:

Afgrænsning af emnet:

Formålet med denne litteraturgennemgang er at komme med guidelines, der beskriver indikationer for fosterhjerteskaning.

Fosterhjerteskaning (føtal ekkokardiografi eller "fosterekko") er en undersøgelse hvor fosterets hjerte undersøges for strukturelle anomalier, uregelmæssigheder i hjerterytmen og funktionelle tilstande.

Fosterhjerteskaning udføres fra uge 12+0 og frem til fødslen, ideelt ved 2 skanninger i hhv. uge 14-15 og 20-21 – den sidste af hensyn til abortgrænsen.

Ifølge den nye procedure kodevejledning anvendes for såvel tidlig som sen Fosterhjerteskaning procedure nr. UXUD86C.

Det skal understreges at gruppen IKKE har taget stilling til HVEM der skal udføre disse skanninger.

Indholdsfortegnelse:

Indikationsliste:		3
Indledning:		6
Incidens		8
Associerede anomalier:		8
Føtal indikation:		8
Mistanke om hjertefejl ved skanning	Risiko: 8- 50 %	8
Ekstrakardielle misdannelser	Risiko: 10-42 %	9
Små biometri	Risiko 10 %	10
Nakkefold >95 perc. og normal karyotype	Risiko: 2 - 30 %	11
Single umbilical artery (SUA)	Risiko: 20-30 %	12
Føtal takykardi	Risiko: 3-6 %	13
Føtal bradykardi	Risiko: 40 – 50 %	13
Non – immun hydrops	Risiko: 9 – 23 %	14
Aneuploidi, mosaikker og fortsat graviditet	Risiko: 62 %	15
Svær polyhydramnios (AFI > 35)	Risiko: 10 - 14 %	15
Tvillinger	Risiko: 2-3 %	16
Tvilling til tvilling transfusionssyndrom	Risiko 11-14 %	16
Funktionelle tilstande	Risiko: Kan ikke angives	17
NSAID i 3. trimester		18
Maternel indikation		18
Familiær disposition	Risiko: 2-10 %	18
Fætter-kusine ægteskaber	Risiko: 3 - 6%	19
Maternel medicinsk sygdom		19
Diabetes		19
Prægestional Diabetes Mellitus (PGMD)	Risiko 3 %	19
Autoimmune sygdomme(med SSA/Ro/SSB/La antistoffer)	Risiko: 2 - 8 %	20
Epilepsi (antiepileptisk behandling)	Risiko: 1-2 %	21
Syndromer i familien hvor hjertefejl indgår		22
DiGeorge syndrom (DGS) (eller velo-cardio-facialt syndrom, VCFS)		22
Tuberøs sklerose		22
Marfans syndrom		23
Noonans syndrom		23
Maternel toksisk påvirkning		23
Stort alkohol forbrug	Risiko1,3 %	23
Kokain	Risiko: 6 %	24
Medicin		24
Antiepileptika - se under epilepsi		24
Tricykliske antidepressiva		24
Lithium	Risiko ?	25
Appendix		25
BMI > 35	Risiko 1,1 %	25
Medicin		26
NSAID i 1. trimester	Risiko 1,5 %	26
Erythromycin	Risiko 1,7 %	27
Amfetamin	Risiko: 0?	27
Referencer		28

Indikationsliste:

Føtal indikation:

Mistanke om hjertefejl ved skanning *Risiko: 8- 50 %*

Anbefaling: Der er indikation for en fosterhjerteskaning hos alle gravide, hvor der ved skanning ikke kan fremstilles et normalt firekammerbillede eller hvor skanningen af hjertet giver mistanke om en anomali. (Evidensgrad B,IIa)

Ekstrakardielle misdannelser *Risiko: 10-42 %*

Anbefaling: Misdannelser er ofte multiple og hjertefejl indgår hyppigt. Fosterhjerteskaning bør derfor overvejes i alle tilfælde, hvor en ekstra-kardial abnormitet er set eller mistænkt, f.eks. ved en misdannelsesskaning (Evidensgrad B,IIa).

Små biometrier *Risiko 10 %*

Anbefaling: Ved svær/tidlig SGA bør fosterhjerteskaning overvejes (Evidensgrad D,IV).

Nakkefold >95 perc. og normal karyotype *Risiko: 2 - 30 %*

Anbefaling: Ved fund af NF>95 percentilen bør der udføres fosterhjerteskaning. (Evidensgrad: B,IIa)

Single umbilical artery (SUA) *Risiko: 20-30 %*

Anbefaling: Ved fund af kun en navlearterie er der indikation for fosterhjerteskaning (Evidensgrad C,III).

Føtal takykardi *Risiko: 3-6 %*

Anbefaling: Ved føtal takykardi er der indikation for fosterhjerteskaning. (Evidensgrad C,III).

Føtal bradykardi *Risiko: 40 – 50 %*

Anbefaling: Føtal bradykardi er indikation for fosterhjerteskaning og undersøgelse for tilstedeværelse af maternelle autoantistoffer (SSA og SSB), medmindre skanningen har dokumenteret strukturel hjertesygdom. Detaljeret mekanisme for bradykardien bør forsøges udredt (Evidensgrad C,III).

Non – immun hydrops *Risiko: 9 – 23 %*

Anbefaling: Non-immun hydrops er indikation for fosterhjerteskaning (Evidensgrad C,III).

Aneuploidi, mosaikker og fortsat graviditet *Risiko: 62 %*

Anbefaling: Ved fortsat graviditet med Turners syndrom er der indikation for fosterhjerteskaning (Evidensgrad C,III).

Svær polyhydramnios (AFI > 35) *Risiko: 10 - 14 %*

Anbefaling: Ved svær polyhydramnios (AFI \geq 35) anbefales fosterhjerteskaning (Evidensgrad D,IV).

Tvillinger *Risiko: 2-3 %*

Anbefaling: Hyppigheden af hjertemisdannelser er ca dobbelt så stor hos tvillinger i forhold til enkeltfødte, hvilket betyder at hjerteskaning bør overvejes. (Evidensgrad D,III).

Tvilling til tvilling transfusionssyndrom *Risiko 11-14 %*

Anbefaling: Ved mistanke om TTTS og samtidigt ønske om at bevare graviditeten, synes der at være skærpet indikation for fosterhjerteskaning. Såfremt der foretages behandling på tvillingerne er skal der efterfølgende gøres løbende kontrol af den kardielle tilstand. (Evidens D,IV).

Funktionelle tilstande *Risiko: Kan ikke angives*

Anbefaling: Ved tilstande karakteriseret ved hyperdynamisk kredsløb er der indikation for gentagne vurderinger af fostrets kardielle funktion (Evidensgrad: D,IV).

NSAID i 3. trimester

Anbefaling: Anvendes NSAID præparater i 3 trimester under en længere tid bør der foretage fosterhjerteskaning og flowmåling i ductus venosus.

Maternel indikation

Familiær disposition *Risiko: 2-10 %*

Anbefaling: I tilfælde af familiær disposition (forældre og søskende) til medfødt hjertesygdom bør der tilbydes fosterhjerteskaning (Evidensgrad B,IIa).

Fætter-kusine ægteskaber *Risiko: 3 - 6%*

Anbefaling: I tilfælde af fætter-kusine ægteskaber bør der tilbydes fosterhjerteskaning (Evidensgrad C,III).

Prægestional Diabetes Mellitus (PGMD) *..... Risiko 3 %*

Anbefaling: Gravide med prægestional diabetes mellitus bør tilbydes fosterhjerteskaning. Hvis en gravid med GDM under graviditeten bliver insulin krævende bør fosterhjerteskaning overvejes. (Evidensgrad B,IIa).

Autoimmune sygdomme (med SSA/Ro/SSB/La antistoffer) *Risiko: 2 - 8 %*

Anbefaling: Gravide med Ro/La antistoffer bør have foretaget fosterhjerteskaning hver 1-2. uger fra 18. til 24. gestationsuge, herefter evt. hver 4. uge. Skanningen bør inkludere måling af hjertefrekvens og mekanisk P-R interval. Kvinder med hypothyreose og/eller antithyreoid antistoffer bør tilbydes undersøgelse for Ro-antistoffer og Ro/La antistof positive kvinder bør skannes som anført ovenfor. (Evidensgrad C,IV).

Epilepsi (antiepileptisk behandling) *Risiko: 1-2 %*

Anbefaling: Fosterhjerteskaning anbefales af alle gravide i polyfarmakologisk antiepileptisk behandling og af kvinder i valproatbehandling, men bør over meget lav tærskel tilbydes alle kvinder i antiepileptisk behandling. (Evidensgrad B,IIa).

Syndromer i familien hvor hjertefejl indgår

DiGeorge syndrom (DGS) (eller velo-cardio-facialt syndrom, VCFS)

Tuberøs sklerose

Marfans syndrom

Noonans syndrom

Anbefaling: Da ovennævnte sygdomme er autosomt dominante tilbydes fosterhjerteskaning til alle med disse syndromer. Da udviklingen af sygdommen kan ske gradvis gennem graviditeten bør disse patienter (også de der tidligt i graviditeten fandtes normale) følges med fosterhjerteskaning gennem graviditeten. En negativ fosterhjerteskaning udelukker ikke sygdommen hos barnet. (Evidensgrad D,IV).

Maternel toksisk påvirkning

Stort Alkoholforbrug

Risiko 1,3%

Anbefaling: Alle gravide med konstant stort (> 3-4 genstande dagligt) eller periodisk stort (> 5 genstande x mindst 1-2 gange per måned alkoholforbrug bør tilbydes fosterhjerteskaning (Evidensgrad C,III).

Kokain

Risiko: 6 %

Anbefaling: Det må anbefales at alle gravide, der har taget kokain tilbydes fosterhjerteskaning.

Medicin

Antiepileptika - se under epilepsi

Tricykliske antidepressiva

LithiumRisiko ?

Anbefaling: Ebsteins anomali er i sværere former en meget alvorlig hjertesygdom med en oftest dårlig korttidsprognose og en høj operativ mortalitet. Da sværere former er lette at diagnosticere intrauterint og da antallet af kvinder behandlet med Lithium i første trimester er meget begrænset, kan man overveje fosterhjerteskaning til gravide eksponeret for Lithium.

Appendix

BMI > 35

Risiko 1,1 %

Anbefaling: Ved svær overvægt (BMI ≥ 35) kan tidlig misdannelseskanning (evt. suppleret med transvaginal skanning) overvejes, specielt ved abnorm glucosetolerance. (Evidensgrad B,IIa).

Medicin

NSAID i 1. trimester

Risiko 1,5 %

Erythromycin

Risiko 1,7 %

Amfetamin

Risiko: 0?

Indledning:

Hjertemisdannelser er den hyppigste medfødte enkeltmisdannelse (6 gange hyppigere end kromosomanomalier og 4 gange hyppigere end neuralrørsdefekter). I Danmark udgør de mere end 46 % af alle misdannelser (samlet prævalens af misdannelser i Danmark angives til 15 per 1000 fødte børn (Sundhedsstyrelsen)).

Hjertemisdannelser omfatter et bredt spektrum af sværhedsgrader. I den ene ende defekter, hvor barnet bliver raskt uden behandling. I den anden ende defekter, som er så alvorlige, at langtidsoverlevelsen er dårlig og livskvaliteten betydeligt forringet. De fleste af de meget alvorlige misdannelser lader sig diagnosticere i graviditeten.

Detektionsraterne afhænger af flere faktorer, f. eks undersøgerens kompetence og viden om spektret af medfødte hjertesygdomme, måden hjertet skannes på, det ultralydapparat der anvendes, tidspunktet i graviditeten undersøgelsen foretages på, den gravides BMI og fosterets lejrning. Hvis der mistænkes en hjertemisdannelse bør den gravide henvises til center med børnekardiologisk specialekspertise. De seneste årtiers udvikling inden for diagnose og kirurgisk behandling har medført en dramatisk forbedring af overlevelse og livskvalitet for børn med alvorlige hjerte misdannelser.

Arbejdsgruppen har set på indikationer for fosterhjerteskaning om end det er vist i mange opgørelser at børn med hjertemisdannelser altovervejende fødes af mødre uden nogen kendte risikofaktorer. Der er derfor god grund til at optimere screeningen for hjertemisdannelser ved den gennemskanning for misdannelser som alle gravide i Danmark skal tilbydes efter Sundhedsstyrelsens retningslinier fra 2004. Dette emne ligger imidlertid udenfor den aktuelle afgrænsning af arbejdsopgaven.

Hjertemisdannelser forekommer hos nogle gravide oftere end hos andre. Høj-risiko grupper opdeles efter **Føtale og Maternelle** faktorer.

I det omfang det har været muligt, har vi angivet den absolutte risiko for de enkelte indikationer. Vi har angivet risikoen som **forøget**, når den relative risiko er mere end dobbelt så høj som baggrundsrisikoen. Hvis risikoen ikke er forøget i forhold til denne definition, så har vi for udvalgte emner placeret vore beskrivelser i *appendixafsnittet*..

Inden for en række af emnerne foreligger der kun få undersøgelser og ofte kun deskriptive eller af beskeden størrelse. Evidensen ud fra den litteratur, som vi har kunnet finde er derfor indenfor en række områder lav. Vi har tilstræbt i de situationer at beskrive usikkerheden og komme med vores bedste bud på en anbefaling.

Vi har benyttet DSOG's guidelines til guidelines og evidensgraderne

- A. Baseret på 1a, 1b evidens
- B. Baseret på 2a, 2b evidens
- C. Baseret på kategori 3 evidens eller ekstrapoleret fra kategori 1 eller 2 evidens
- D. Baseret på kategori 4 evidens eller ekstrapoleret fra kategori 1 2 eller 3 evidens

Ia: Evidens fra metaanalyse af randomiserede, kontrollerede undersøgelser.

Ib: Evidens fra mindst en randomiseret, kontrolleret undersøgelse.

IIa: Evidens fra mindst en kontrolleret undersøgelse uden randomisering.

IIb: Evidens fra en anden kvasi-eksperimentel undersøgelse.

- III: Evidens for deskriptive undersøgelser, f eks case kontrol undersøgelser, korrelationsundersøgelser.
- IV: Evidens fra ekspertkomiteer, velestimerede autoriteter enkelttilfælde og små serier.

Hvert afsnit er afsluttet med en anbefaling. Denne anbefaling skal opfattes som gruppens lægefaglige rekommandation ud fra den litteratur som er beskrevet i denne guideline.

Incidens:

Den "sande" incidens af kongenitte kardiovaskulære sygdomme er vanskelig at bestemme præcist, bl.a. fordi definitioner kan diskuteres og fordi diagnostiske procedurer hele tiden ændres og forfines, således at selv beskedne forandringer nu i stigende omfang identificeres, hvilket er af afgørende betydning for den øjensynlige stigning i incidensen af de mere trivielle hjertesygdomme(1). Den stigende hyppighed af hjertemisdannelser angives derfor meget forskelligt i den eksisterende ofte ældre litteratur, men angives traditionelt til 0.8% og tager derfor ikke de to hyppigste forekommende abnormiteter, bikuspid aortaklap og mitralprolaps, i betragtning.

Associerede anomalier:

I det norske kohortestudie fandt Tegnanders (2) at 32 % af de prænatalt diagnosticerede alvorlige hjertemisdannelser og 16 % af de mindre alvorlige hjertemisdannelser havde andre misdannelser eller kromosomfejl.

I et incidensstudie (3) fandt man ved detaljeret fosterhjerteskaning af 2716 fostre i høj risiko for medfødt hjertesygdom at 203 (7,5 %) havde medfødt hjertefejl. Blandt disse havde 46 (22 %) en prænatal diagnosticeret kromosomfejl. Man fandt desuden at 80 % af de 203 med hjertefejl havde ekstrakardielle misdannelser. De fandt at LR for aneuploidi stiger hvis der udover en hjertefejl også er en ekstrakardiel misdannelse.

Anbefaling: Invasiv diagnostik bør overvejes ved fund af hjertemisdannelse og særlig hvis der samtidig er en ekstrakardiel misdannelse.

Føtal indikation:

Mistanke om hjertefejl ved skanning

Risiko: 8- 50 %

Flere studier har vist at de fleste føtale hjertefejl diagnosticeres blandt gravide henvist på mistanke om hjertefejl ved misdannelsesskanningen eller pga. manglende fremstilling af firekammerbillede (4).

Stumpflen (5) foretog rutinemæssig hjerteskaning hos 3085 gravide. Af disse havde 71 % ingen risikofaktorer for hjertesygdom, mens henholdsvis 17% og 12% havde enten maternelle risikofaktorer eller en non-kardial, sonografisk påvist anomali. Der blev i alt fundet 46 med hjertefejl, hvoraf 15 (0,7 %) i gruppen uden risikofaktorer, 3(0,6%) i gruppen med en maternal risikofaktor og 28 (8%) i gruppen med en sonografisk anomali. Dette svarer til en RR på 13,8 (CI: 4,2-45) for at der er en hjertemisdannelse i gruppen, der er henvist pga. mistanke om hjertefejl i forhold til gruppen med maternelle risikofaktorer

I et studie fra London (6) fra 2002 fik 890 (9.6 %) ud af 9277 gennemskannede gravide foretaget fosterhjerteskaning. Tyve procent af de henviste var fra den såkaldte lavrisikogruppe. I alt var der 40 hjertemisdannelser. De 30 blev diagnosticeret ved fosterhjerteskaningen (DR= 75 %), de 10 først efter fødslen. Af de 178, der var henvist på mistanke om hjertefejl ved 18 ugers rutine skanning,

havde 21 (12 %) en anomali. RR for alle typer af hjertefejl var 9,3 (CI: 4,3- 20,0) mellem lav - og højrisikogravide.

I et tredje studie fra Boston (7), fik 275 (4,6 %) ud af 6002 skannede gravide foretaget fosterhjerteskaning. Af de 275, der var henvist på mistanke om hjertefejl, havde 49 (18 %) en anomali. RR for alle typer af hjertefejl var 17,9 (CI: 9,3- 34,5) mellem lav - og højrisikogravide.

I et israelsk studie fra 2005 (8) fik 1696 gravide foretaget fosterhjerteskaning. I alt havde 46(2,7 %) hjertemisdannelser (alle typer). Af de 78, der var henvist på mistanke om hjertefejl ved 18 ugers rutine skanning, havde 38 (48,7 %) en anomali. Den RR for all type af hjertefejl var 15.8 (CI: 6,3- 40,0) mellem lav - og højrisikogravide.

Konklusion: Den relative risiko for en medfødt hjertemisdannelse er 9-18 gange større blandt såkaldt "lav risikogravide", hvor man ved en skanning af fosterets hjerte har fået mistanke om en anomali, eller hvor man ikke har været i stand til at fremstille et 4 kammer billede på tilfredsstillende måde og derfor har viderehenvist til fosterhjerteskaning i forhold til de såkaldte "højrisikogravide", hvor der har været en føtal eller maternal indikation for fosterhjerteskaningen. Antallet af fundne hjertemisdannelser blandt de gravide, der henvises til fosterhjerteskaning (sandt positive) varierer derimod meget fra sted til sted og afhænger af så mange forskellige faktorer, at det ikke er muligt at angive et tal for dette, men at det er ved screeningen for misdannelser, at de hjertesygge fostre/ børn skal findes er ud fra det beskrevne evident.

Anbefaling: Der er indikation for en fosterhjerteskaning hos alle gravide, hvor der ved skanning ikke kan fremstilles et normalt firekammerbillede eller hvor skanningen af hjertet giver mistanke om en anomali. (Evidensgrad B,IIa)

Ekstrakardielle misdannelser

Risiko: 10-42 %

Læbe-gumme-ganespalte:

I to nyere studier blev alle børn født med en læbe- og/eller ganespalte undersøgt for associerede misdannelser. I et svenske studie var prævalensen af hjertemisdannelser blandt 614 børn med læbe og/eller ganespalte 19/614 (31/1000) mod 2,3/1000 i populationen, dvs 13 gange højere (9).

I et fransk case - kontrol studie med 460 børn med læbe og/eller ganespalte, fandtes 21/460 (45/1000) hjertemisdannelser i case gruppen sammenlignet med 9,2/1000 i kontrol gruppen, hvilket er en næsten 5 gange øget risiko. Børn født med isoleret ganespalte havde flest associerede "misdannelser", - børn med isoleret læbespalte færrest. Det fremgår ikke om det samme var gældende for hjertemisdannelserne(10).

Omfalocle:

Hyppigheden af hjertemisdannelse hos fostre med omfalocle angives meget forskelligt. Brandtberg fandt således en påfaldende høj forekomst (42 %) af hjertefejl hos 36 fostre med omfalocle og normale kromosomer (11), mens Axt tilsvarende "kun" fandt at 2 ud af 19 med omphalocle (10 %) også havde hjertesygdom (12).

Diafraghernie:

Hos fostre og børn med diafraghernie er risikoen for samtidig hjertesygdom angivet til henholdsvis 14,6 % (13) og 12 % (14).

Oesofagusatresi:

Hjertemisdannelser fandtes hos 38 % af 227 børn født med oesofagusatresi, hyppigt som led i VACTERL syndrom (15).

Duodenalatresi:

I et studie af 103 børn med antenatal diagnosticerede duodenstenose/-atresi fandt man hjertesygdom hos 34 % (16).

Analatresi:

Ses som en del af VACTERL syndrom.

CNS:

Hjertemisdannelser er associerede med CNS misdannelser, men i så fald oftest som en del af et syndrom, f.eks. Meckel-Grubers syndrom , Fryns syndrom (17), Ellis-van Creveld syndrom (18) og Cornelia de Lange syndrom (19).

Nyrer:

Cystisk renal dysplasi ses sammen med hjertemisdannelse ved Meckel-Gruber og VACTERL (20).

Konklusion: Mange misdannelser er associerede med hjertemisdannelser. Det gælder frem for alt læbe og/eller gane spalte samt misdannelser i gastrointestinkanalen, omfalocoele og diafraghernie. Hjetemisdannelsen kan også være del i et syndrom og er da associeret til misdannelser i CNS, nyre og ekstremiteter.

Anbefaling: Misdannelser er ofte multiple og hjertefejl indgår hyppigt. Fosterhjerteskaning bør derfor overvejes i alle tilfælde, hvor en ekstra-kardial abnormitet er set eller mistænkt, f.eks. ved en misdannelsesskaning (Evidensgrad B,IIa).

Små biometrier

Risiko 10 %

Ved SGA forstås et foster der ikke har opnået dets genetiske vækstpotentiale. Dette skyldes oftest placentainsufficiens (IUGR), eller føtal sygdom, herunder syndromer og aneuploidier (21;22).

Der er kun få studier der har undersøgt sammenhængen mellem SGA/IUGR (normal karyotype) og risiko for hjertemisdannelser.

I et mindre studie med 46 gravide med svær SGA/IUGR og normal karyotype blev der foretaget supplerende fosterhjerteskaning. Man fandt strukturel hjertemisdannelse hos 13 % (23)

I et studie fra et tertiært center med 458 henvist pgr af SGA havde 19 % aneuploidi. Ved henvisning før uge 26 var triploidi den hyppigste aneuploidi, efter uge 26 var trisomi 18 den hyppigste aneuploidi. Af de aneuploide fostre havde 96 % misdannelser, hvoraf hjertemisdannelser var en af de hyppigste (24).

Konklusion: Svær og tidlig SGA kan være forårsaget af en række føtale syndromer og aneuploidier, hvoraf en del er associerede til hjertemisdannelser.

Anbefaling: Ved svær/tidlig SGA bør fosterhjerteskaning overvejes (Evidensgrad D,IV).

Nakkefold >95 perc. og normal karyotype

Risiko: 2 - 30 %

I Danmark tilbydes alle gravide risikovurdering for Downs syndrom 1. trimester, hvor bl.a. størrelsen af fostrets nakkefold (NF) – en væskebræmme under nakkehuden, måles. NF-skanningen kan gennemføres fra graviditetsuge 11+2 t.o.m. uge 13+6 (svarende til en fosterlængde (CRL) mellem 45 og 84 mm) (25)

Mens nakkefoldens (NF) 95 percentil øges med fostrets størrelse: 2,1 mm ved CRL 45, og 2,7 mm ved CRL 84, er 99 percentilen derimod 3,5 mm og uafhængig af gestationsalderen (25).

Hos fostre med normale kromosomer har studier med tilsammen >67.000 gravide vist en klar sammenhæng mellem nakkefoldens størrelse og risikoen for strukturel hjertefejl (26-36), således at risikoen for hjertefejl stiger eksponentielt med stigende NF, en sammenhæng der i øvrigt også gælder aneuploide fostre (26). Hvis man udelukkende ser på størrelsen af NF og prævalensen af alvorlige hjertefejl, ses samme eksponentielle sammenhæng(26).

Nakkefold	Hjertemisdannelse	<i>Alvorlig</i> hjertemisdannelse
Normal karyotype		
< 95 percentil (baggrundsrisiko)	0,7 %	0,2 %
95 centil til 3,5 mm	1,8 %	1,0-1,8 %
3,5-4,4 mm	3,5 %	3 %
4,5-5,4 mm	6,4 %	7 %
5,5-6,4 mm	12,7 %	20 %
≥ 6,5 mm		30 %

Ref: (26;37)

Ved NF > 99 percentilen er risikoen for strukturel hjertefejl ca. 8 % (26).

En metaanalyse (inkluderende >58.000 gravide) har vurderet performance af NF-skanning som screening for hjertemisdannelser. Ved NF over cut-off henvises til fosterhjerteskaning. I analysen indgik kun fostre med normal karyotype. Ved anvendelse af 95 percentil som cut-off fandt man en sensitivitet på 37 % (CI 25-51) og specificitet på 96,6 % (CI 95,1-97,6), Likelihood Ratio (LR) 11. I gennemsnit havde 1:33 skannede en alvorlig hjertefejl.

Ved anvendelse af 99 percentilen som cut-off var tallene: Sensitivitet 31 % (CI 18-49), specificitet 98,7 % (CI 98,1-99,2), LR 24. i gennemsnit havde 1:16 skannede en alvorlig hjertefejl (28)

Ved normal karyotype er risikoen for strukturel hjertefejl ved NF>95 percentilen i 1. trimester af samme størrelsesorden, som risikoen ved maternel diabetes, som traditionelt har udløst tilbud om fosterhjerteskaning. Ved NF > 99 percentilen er risikoen for strukturel hjertefejl ca. 8 % (26).

Fosterhjerteskaning er mulig allerede fra uge 11, og kan med stigende gestationsalder gennemføres hos et stigende antal, >90 % i uge 13 (30). Hos 84% kunne tidlig fosterhjerteskaning gennemføres som transabdominal skanning (33). I et studie med 478 fostre henvist til tidlig fosterhjerteskaning (indikationer 1: NF>99 percentilen, 2: anden anamnestisk risikofaktor, eller 3: mistanke om kardiell, eller ekstrakardiell misdannelse ved NF-skanning) var den negative prædiktive værdi 96%. De hjertefejl der diagnosticeredes, eller mistænkte (og konfirmeredes ved 20 ugers fosterhjerteskaning) ved den tidlige fosterekko var: AVSD, HLHS, VSD, Hø/Ve disproportion, isoleret Tricuspidal Regurgitation (TR) (33)

I et studie med gravide 742 henvist til tidlig (uge 11-13+6) fosterhjerteskaning, kunne der foretages vurdering af TR hos 718 (97 %). Blandt de 458 fostre med normal karyotype blev der påvist TR hos 15 af 39 (47 %) fostre med strukturel hjertefejl (38)

Konklusion: Hos fostre med normal (såvel som abnorm) karyotype er der en klar, eksponentiel sammenhæng mellem størrelsen af nakkefolden, og risikoen for strukturel hjertefejl.

Anbefaling: Ved fund af NF>95 percentilen bør der udføres fosterhjerteskaning. (Evidensgrad: B,IIa)

Single umbilical artery (SUA)

Risiko: 20-30 %

Incidensen angives ved fødslen at ligge ca. 0,6 % (varierende mellem 0,2 % og 1,2 %), men er øget med en faktor 3-4 i flerfoldsgraviditeter og angives ved fødslen at være mindst 1 %. Undersøgelser har vist at 20-30 % af fostre med SUA har kardielle misdannelser (39-43).

[www.dsog.dk/sandbjerg/foeto/guideline%20SUA%20100106%20\(2\).pdf](http://www.dsog.dk/sandbjerg/foeto/guideline%20SUA%20100106%20(2).pdf)

Konklusion: Der er en forøget risiko for hjertemisdannelser når der kun kan ses arterie i navlesnoren.

Anbefaling: Ved fund af kun en navlearterie er der indikation for fosterhjerteskaning (Evidensgrad C,III).

Føtal takykardi

Risiko: 3-6 %

Føtal takykardi defineres oftest som vedvarende hjertefrekvens over 180/min.. De fleste tilfælde er supraventrikulære (udgår fra forkamrene) og skyldes isoleret forekomst af såkaldte accessoriske ledningsbaner. De er dermed ikke forbundet med strukturelle hjertefejl, som kun ses sjældent (1-5 %) hos fostre med takyarytmi (44). Ebsteins anomali er forbundet med høj prævalens af accessoriske ledningsbaner (såkaldt WPW syndrom) og derfor ofte den hjertefejl som ses hos fostre med strukturel hjertesygdom.

Andre tilstande som føtal "distress", føtale infektioner, maternel thyreoideasygdom og føtal anæmi kan også udløse føtal takykardi og bør derfor søges udelukket.

Konklusion: Fosterhjerteskaningen skal foruden at udelukke de sjældne strukturelle årsager til rytmeproblemet også forsøge at bestemme arytmimekanismen/typen mere detaljeret bl.a. af hensyn til behandlingsvalg, ligesom de hæmodynamiske konsekvenser skal vurderes (hydrops, ventrikeldilatation/-svigt, mitral – og trikuspidalinsufficiens).

Anbefaling: Ved føtal takykardi er der indikation for fosterhjerteskaning. (Evidensgrad C,III)

Føtal bradykardi

Risiko: 40 – 50 %

Føtal bradykardi defineres ofte som en hjertefrekvens < 100/min i mere end 2 min eller under 110/min i mere end 50 % af en observationsperiode på 30 til 45 minutter.

I de sværeste tilfælde er der tale om et såkaldt totalt atrio-ventrikulært (AV) blok, hvor alle impulser fra forkamrene permanent blokkes i AV-knuden. En erstatningsrytme (eskapaderytme) med udgangspunkt nedenfor AV-knuden sikrer en langsom, men oftest acceptabel hjerteaktion. Postnalt betegnes tilstanden kongenit (totalt) AV blok (complete congenital AV/heart block, ofte forkortet CAVB eller CHB). Hvis AV blokket ikke er totalt, vil nogle impulser overføres fra forkamrene til hjertekamrene og hjerterytmien bliver derfor ikke så langsom, men måske uregelmæssig (ses visse typer af såkaldt 2. grads AV-blok). AV blok skyldes overvejende materielle autoantistoffer eller strukturelle hjertefejl.

Vedvarende bradykardi er som regel forårsaget af varierende grader af blok, men kan være udløst af såkaldt blokerede ekstrasystoler samt føtal distress pga hypoxi og acidose. Incidensen af føtal hjerteblok angives til mellem 1: 15.000 og 1: 20.000 (45).

I et multicenterstudie (46) omfattende 60 fostre med AV-blok, havde 32 (53 %) en kompleks strukturel hjertesygdom (venstresidig atrial isomerisme = 31, "kongenit" korrigeret transposition = 1), mens cirkulerende autoantistoffer fandtes hos 20 (33 %) af de gravide kvinder. I ingen af disse tilfælde var der samtidigt strukturel hjertesygdom. Hos 8 var AV-blokket isoleret. I et tilsvarende retrospektivt studie fra Toronto og Montreal (47) havde 24 (41 %) ud af de i alt 59 fostre med CHB strukturel hjertesygdom (venstresidig atrial isomerisme = 18, "kongenit" korrigeret transposition = 3). Hos 31 (53 %) fandtes cirkulerende maternelle antistoffer, mens kun 4 (7 %) havde isoleret CHB.

Kombinationen af strukturel hjertesygdom og blok er forbundet med en særdeles dårlig prognose (47;48), hvorimod prognosen for børn med antistofbetinget AV-blok i de fleste tilfælde er betragtelig bedre (47;48) specielt hvis hjertefrekvensen er over 60/min (47), hvis hjerte:thorax ratio > 0.61 (46), og hvis fosteret er uden hydrops (49). Hvorvidt steroidbehandling af gravide med fostre med antistofassocieret bradykardi/AV blok forbedrer prognosen på kort og lang sigt er usikkert (50). Se i øvrigt afsnittet om autoimmune sygdomme.

Konklusion: Føtal bradykardi er en alvorlig tilstand hvor maters antistofstatus bør undersøges samtidig med en fosterhjerteskaning for at udelukke de vanskelige diagnosticerbare strukturelle årsager til rytmeproblemet samt forsøge at bestemme arytmimekanismen/typen mere detaljeret.

Anbefaling: Føtal bradykardi er indikation for fosterhjerteskaning og undersøgelse for tilstedeværelse af maternelle autoantistoffer (SSA og SSB), medmindre skanningen har dokumenteret strukturel hjertesygdom. Detaljeret mekanisme for bradykardien bør forsøges udredt (Evidensgrad C,III).

Non – immun hydrops

Risiko: 9 – 23 %

Ved non-immun hydrops forstås væskeansamling i to eller flere af kroppens hulrum/subcutis.

Blandt 45 fostre med non-immun hydrops diagnosticeret efter 24 uger, fandt McCoy at 33% havde en kardiovaskulær anomali; enten strukturelle anomalier eller rytmeforstyrrelser (supraventrikulær takykardi eller totalt AV hjerteblok) (51).

Tilsvarende fandt Sohan hos 87 fostre med non-immun hydrops, kromosomfejl hos 45 % (hyppigst 45X0 og trisomi 21). Efter uge 24 var den hyppigste årsag takyarytmier og hydrothorax (52).

I et tertiært center var 55 af 63 hydrope fostre på non-immun basis. Hos 25% fandtes kromosomfejl (specielt 45X0 og trisomi 21). I 5 tilfælde (9,1%) var ætiologien kardiell (1 strukturel, 4 arytmi) og hos 6 (10,9%) formentlig pulmonal (4 chylothorax, 1 cystisk adenomatoid malformation og 1 diafragmahernie). (53).

I et autopsimateriale havde 50% af 32 fostre med non-immun hydrops samtidigt en kardiovaskulær sygdom (7 strukturel anomali, 5 kardiomyopati, 3 myokarditis og 1 rhabdomyomer) (54).

Konklusion: Selvom kromosomfejl er den hyppigste årsag til non-immun hydrops, er såvel strukturelle hjertefejl som arytmier hyppige (9-23 %).

Anbefaling: Non-immun hydrops er indikation for fosterhjerteskaning (Evidensgrad C,III).

Aneuploidi, mosaikker og fortsat graviditet

Risiko: 62 %

Risiko for strukturel hjertesygdom ved Turners syndrom er ca. 5 % (55). Risikoen er højst hos kvinder med 45XO, men næsten ligeså høj ved de forskellige mosaikker. Hyppigst ses bikuspid aortaklap og coarctatio aortae. Hyppigheden og det spektrum af hjertefejl man ser prænatalt er højere og mere alvorligt end det der oftest ses postnatalt. Dette skyldes overvejende en øget prænatal forekomst af Hypoplastic Left Heart Syndrome (HLHS). Surerus (56) fandt således at 62 % af 53 prænatalt diagnosticerede fostre med Turners syndrom, havde strukturel hjertesygdom (45 % coarctatio aortae, 13 % HLHS). Hos 85 % afsluttedes graviditeten og i 11,3 % indtraf intrauterin fosterdød. Kun 2 ud af de 53 med Turner mosaik havde ingen hjertemisdannelse. Af de 53 fostre havde 47 en nakkefold > 4mm.

Der er ikke fundet holdepunkt for øget frekvens af hjertemisdannelser hos fostre/nyfødte med Klinefelters syndrom eller Triple X.

Konklusion: Turners syndrom er associeret med stor risiko for strukturelle hjertemisdannelser, hvorimod denne association ikke er fundet ved karyotyper som XXY eller Triple X.

Anbefaling: Ved fortsat graviditet Turners syndrom er der indikation for fosterhjerteskaning (Evidensgrad C,III).

Svær polyhydramnios (AFI > 35)

Risiko: 10 - 14 %

Fostervandsmængden reguleres via en fin balance mellem produktion (2-3 trimester primært fosterurin) og absorption gennem mave-tarmkanalen. Ved en række misdannelser og syndromer ses forstyrrelser i denne balance, hvilket kan medføre polyhydramnios (se også Sandbjerg guideline vedr polyhydramnios) (57)

Polyhydramnios er forbundet med en øget risiko for strukturelle misdannelser, hvilket bl.a er belyst i et studie med 672 gravide med polyhydramnios. 81 kvinder havde

svær polyhydramnios (AFI \geq 35) (58). Hos disse havde 25 fostre misdannelser, heraf 11 med strukturelle hjertefejl (13, 6 %). Blandt de 145 kvinder med moderat polyhydramnios (AFI 30-34,9), havde 18 misdannelser, hvoraf 2 var strukturelle hjertefejl (1,4 %).

Konklusion: Ved polyhydramnios (AFI \geq 30) er risikoen for hjertefejl måske let øget i forhold til baggrundbefolkningen, hvorimod risikoen for hjertefejl er signifikant øget ved svær polyhydramnios (AFI \geq 35).

Anbefaling: Ved svær polyhydramnios (AFI \geq 35) anbefales fosterhjerteskaning (Evidensgrad D,IV).

Tvillinger

Risiko: 2-3 %

Hyppigheden af hjertemisdannelser er højere blandt tvillinger end hos enkeltfødte (relativ risiko mellem 1,5 (59) og 2,3 (60)). Der er kun få studier, hvor prævalensen af hjertemisdannelser hos enæggede tvillinger er sammenlignet med prævalensen blandt tveæggede. Der synes ikke at være større forskel på prævalensen af hjertemisdannelser hos enæggede tvillinger uanset om de blev undfanget ved assisteret reproduktion eller på naturlig måde(61). Monochoriske tvillinger (MC) ser ud til at have en større risiko for at udvikle hjerteanomalier (specielt pulmonalstenose), oftest sekundært til Tvilling Til Tvilling Transfusionssyndrom (TTTS) (62;63)

Konklusion: Litteraturen tyder på at hyppigheden af hjertemisdannelse hos tvillinger er ca. dobbelt så stor, uanset tvillingetype, i forhold til enkeltfolds fostre.

Anbefaling: Hyppigheden af hjertemisdannelser er ca dobbelt så stor hos tvillinger i forhold til enkeltfødte, hvilket betyder at hjerteskaning bør overvejes. (Evidensgrad D,III)

Tvilling til tvilling transfusionssyndrom

Risiko 11-14 %

Monochoriske graviditeter (MC) kompliceres hos 12-23 % af TTTS (61). Den hypervolæmiske recipient udvikler ofte kardiomegali, ventrikulær hypertrofi, pulmonal stenose og trikuspidal regurgitation. Inkompensationen kan i alvorlige tilfælde udvikle sig til universel hydrops og ultimativt til kardialt kollaps (64).

I et prospektivt studie fra London af 136 MC tvillingegraviditeter, fulgt fra den tidlige graviditet, udviklede 35 % tegn på TTTS. Prævalensen af hjertemisdannelser var 69/1000 hos de der udviklede TTTS mod 23/1000 hos fostre uden TTTS. Blandt recipienttvillingerne var hyppigheden af strukturelle hjertemisdannelser 11,2 %. Der var hyppigst tale om pulmonal stenose (n=4) og VSD (n=4) (65).

I et studie af 31 MC graviditeter med hjertemisdannelser fandt man ligeledes pulmonalstenose hos alle de 4 der udviklede TTTS. Den hyppigste abnormitet hos de

11 MC tvillinger var kardiell fibroelastosis (45 %), pulmonalstenose (36 %), coarctatio aortae (9 %) og pulmonalatriose (9 %) (62).

Blandt 73 tvillingegraviditeter med TTTS fandt man progredierende højresidig udløbsobstruktion hos mere end 9 % af recipienterne (66).

I et studie fra et stort tysk center af 89 MC tvillinger der overlevede laserkoagulationsbehandling pga TTTS fandt man strukturelle hjertemisdannelser hos 11,2 % (CI 2,9-5,6 %) . Blandt recipienterne havde 7 (13,7 % CI:5.7-26) tegn på hjertefejl heraf 4 med pulmonalstenose (7, 8 %;CI 2,2-19,9) mod 8 % CI:1.7-9.3) hos donortvillingerne. Over 50 % af recipienttvillingerne havde svær kardiell dysfunktion pga prænatal volumenbelastning, og 24 af donortvillingerne havde reverse flow i a. umbilicalis præoperativt. Hos de overlevende normaliserede ventrikelfunktionen sig over tid (63).

Konklusion: Tvillinger, der udvikler TTTS har en forøget risiko for udvikling af hjertefejl hos begge tvillingerne men mest udtalt hos recipienten(11-14 %).

Anbefaling: Ved mistanke om TTTS og samtidigt ønske om at bevare graviditeten, synes der at være skærpet indikation for fosterhjerteskaning. Såfremt der foretages behandling på tvillingerne er skal der efterfølgende gøres **løbende kontrol af den kardielle tilstand**. (Evidens D,IV)

Funktionelle tilstande

Risiko: Kan ikke angives

Sacrooccygealt teratom (SCT): I alle typer af denne germinalcelle tumor kan det føtale blodvolumen været forøget ofte i en sådan grad at det føtale kredsløb påvirkes med "high output cardiac failure" og ofte med deraf følgende hydrops. Mild til moderat anæmi ses også.

Twin Reversed Arterial Perfusion sequence: TRAP er en specifik anomali der knytter sig til monochoriske flerfoldsgraviditeter karakteriseret ved vaskulære forbindelser mellem 2 fostre, partiel eller total mangel på hjerte hos den ene (derfor eventuelt navnet acardiac twin) men et morfologisk normalt hjerte hos den anden. Incidensen angives til 1:35.000 fødsler. "Pumpefosteret" er oftest uden anomalier, mens der er et stort spektrum af anomalier hos det perfunderede foster. Pga. den øgede pumpefunktion bliver hjertet meget belastet, hvilket øger risikoen for kardiell inkompensation.

Placenta chorioangiom: Vaskulære chorioangiomer er sædvanligvis små og ses kun hvis placenta undersøges meget grundigt. Chorioangiomer, der er større en 5 cm, er associeret med øget perinatal morbiditet og mortalitet, primært som hydrops pga den hyperdynamiske cirkulation som er karakteristisk ved disse angiomer. Tilstanden er ofte forbundet med anæmi.

Vena Galena aneurisme: Intracerebrale a-v misdannelser kan forårsage dilatation af vena Galena (aneurisme af vena Galena) hvilket resulterer i shunting af blodet med

heraf følgende højt "output" og sekundært hertil kardiomegali, insufficiens af a-v klapperne og evt. udvikling af hydrops og eller polyhydramnios.

Anbefaling: Ved tilstande karakteriseret ved hyperdynamisk kredsløb er der indikation for gentagne vurderinger af fostrets kardielle funktion (Evidensgrad: D,IV).

NSAID i 3. trimester

Indometacin er effektiv til behandling af præmature kontraktioner og polyhydramnios. Neonatologer anvender præparatet ved persisterende føtal cirkulation til lukning af ductus arteriosus. Denne effekt kan man også opnå intrauterint og følsomheden er særlig stor efter 32 graviditetsuger. Langvarig behandling i 3. trimester kan således medføre komplet lukning af ductus, ledende til tricuspidal insufficiens, ventrikulær hypertrofi og hydrops fetal. Tæt monitorering med flowhastighed i ductus arteriosus og ekkokardiografi anbefales derfor (67;68)

I et nyere studie foretoges 193 ekkokardiogrammer af 72 fostre hvor moder fik indometacin 25mg hver 6. time. Halvdelen udviklede konstriktion af ductus. Gestations alderen varierede fra 24,7 til 35 uger. Efter 31 uger udviklede 70 % konstriktion. I alle tilfælde var stenoseringen reversibel efter ophør af behandlingen (69).

Det er frem for alt indometacin som er undersøgt men studier har vist at andre NSAID præparater(diclon ipobrufen) har samme effekt (70).

Konklusion: NSAID præparater er effektive til behandling af præmature kontraktioner og polyhydramnion. Efter 32 uger vil mange fostre udvikle konstriktion af ductus arteriosus og tricuspidal insufficiens. Udsættes behandlingen er forandringerne reversible.

Anbefaling: Anvendes NSAID præparater i 3. trimester i en længere periode bør der foretages fosterherteskaning og flowmåling i ductus venosus.

Maternel indikation

Familiær disposition

Risiko: 2-10 %

Hjertefejl i direkte linie

Et barn tidligere afficeret	Risiko på 2 %
To søskende tidligere afficeret	Risiko på 10 %
Medfødt hjertesygdom hos moderen	Risiko på 4 % *
Medfødt hjertesygdom hos faderen	Risiko på 2 % *

Risikoen for at få et barn med medfødt hjertesygdom angives normalt til ca. 1 %. Gentagelsesrisikoen for børn af forældre med medfødt hjertesygdom er klart højere,

og angives ofte til at ligge mellem 4 og 10 %, men har været beskrevet så høj som 14 %. Disse høje frekvenser har været baseret på hjerteskaningsundersøgelser og inkluderet små forandringer, som ikke nødvendigvis kan klassificeres som abnorme. Korrigeres for dette er tallet 8,8 % (71). Andre undersøgelser har vist en gentagelsesrisiko på mellem 3 og 8 % for børn af mødre med mere komplekse sygdomme (72). Undersøgelser synes også at vise, at risikoen er højere for børn af mødre med medfødt hjertesygdom end for børn af fædre med medfødt hjertesygdom (73).

Alle undersøgelserne er imidlertid præget af undersøgelsesbias.

Gentagelsesrisikoen for søskende med medfødt hjertesygdom er undersøgt mange gange. Også disse tal er forbundet med bias, men ligger reelt formentligt omkring 2 til 5 % (74).

Konklusion: Risikoen for at en medfødt hjertesygdom "nedarves" fra forældre til deres børn er markant forhøjet og ligger i gennemsnit omkring 4 %. Gentagelsesrisikoen for søskende til børn med medfødt hjertesygdom er ligeledes signifikant forøget.

Anbefaling: I tilfælde af familiær disposition (forældre og søskende) til medfødt hjertesygdom bør der tilbydes fosterhjerteskaning (Evidensgrad B,IIa).

Fætter-kusine ægteskaber

Risiko: 3 - 6%

Risikoen for at et barn fødes med en misdannelse fordobles når forældrene er fætre og kusiner (fra 15/1000 til 36/1000) og også gentagelsesrisikoen er forøget (fra 33/1000 til 68/1000) (75). For hjertefejl hos første barn er mønsteret det samme 1:200 - fætter kusine 1:49.

I Libanon, hvor incidensen af fætter-kusine par er 5,7 % (4,4-13,2 %) var der blandt forældre til nyfødte med hjertefejl signifikant flere fætter-kusine par (20,2 %)(76). Lignende resultat fandt Becker i Saudi-Arabien, hvor associationen mellem fætter-kusine par og hjertefejl hos nyfødte var stærkere for VSD, ASD, AVSD samt pulmonal stenose/atresi.

Konklusion: Risikoen for at et fætter-kusine par, føder et barn med et hjertefejl er således 3-4 gange højere end når parret ikke er i slægt med hinanden.

Anbefaling: I tilfælde af fætter-kusine ægteskaber bør der tilbydes fosterhjerteskaning (Evidensgrad C,III).

Maternel medicinsk sygdom

Diabetes

Prægestional Diabetes Mellitus (PGMD)

Risiko 3 %

Hyperglycaemi under tidlig graviditet anses at være årsagen til den øgede forekomst af misdannelser. Selv en mindre øgning af HbA1c under den tidlige graviditet hos gravide med type I diabetes medfører en øget risiko for misdannelser(77).

I det følgende beskrives risikoen for kardielle misdannelser ved PGMD og gestationel diabetes mellitus (GDM). Det er ikke muligt ud fra de studier der findes at skelne mellem type I og type II diabetes.

PGMD:

I et finsk case-kontrol studie fandt man hjertemisdannelser hos 11/709 (1,6 %) børn født af mødre med type I diabetes mellitus sammenlignet med 6/729 (0,8 %) i kontrolgruppen, hvilket svarer til RR på 1,9 (CI: 0.7-5,1) (77).

I et svensk populations studie (1987-1997) fandt man at 132 børn født af 3864 mødre med PGDM havde en hjertemisdannelse. Det giver en hyppighed på 3,4 % mod 1 % i baggrundsbefolkningen svarende til en RR på ca. 3 (78).

I et nyligt publiceret australsk populationsbaseret studie fandt man 0,9 % hjerte misdannelser i populationen hvilket er modsvarende de to tidligere citerede studier. I studieperioden fødtes 946 børn af kvinder med PGMD og 23 havde en hjertemisdannelse. RR var således også ca. 3 (79)

GDM:

I et kohortestudie af 4180 gravide kvinder med gestationel diabetes (GDM) (80) fandt man at misdannelsesmønsteret hos børn født af mødre med GDM var det samme som man fandt hos børn født af mødre med type I diabetes men hyppigheden af misdannelser var betydeligt lavere, nemlig kun 1,3 %. Undersøgelsen viste at jo højere det initiale fastblodsukke var desto højere var risikoen for misdannelser.

I det svenske populationsstudie fandt man også en hyppighed på 1,3 % (112 børn med hjertemisdannelse født af 8688 mødre med GDM). Ligesom i et australsk studie hvor hyppigheden var 1,2 %.

Et studie af børn født af mødre med GDM, som senere bliver insulinkrævende, havde en 20 gange øget risiko for alvorlig kardiovaskulær misdannelse (absolut risiko 9,7 %) (81).

Konklusion: Prægestationel diabetes øger risikoen for hjertemisdannelser 2- 3 gange i forhold til baggrundspopulationen. GDM øger i sig selv ikke væsentligt risikoen med mindre der reelt er tale om uerkendt type II diabetes.

Anbefaling: Gravide med prægestationel diabetes mellitus bør tilbydes fosterhjerteskaning. Hvis en gravid med GDM under graviditeten bliver insulin krævende bør fosterhjerteskaning overvejes. (Evidensgrad B,IIa).

Autoimmune sygdomme(med SSA/Ro/SSB/La antistoffer) Risiko: 2 - 8 %

De autoimmune bindevævssygdomme LED og Sjøgrens sygdom kan være ledsaget af tilstedeværelse af anti-SSA/Ro og anti-SSB/La antistoffer. Påvisning af disse autoantistoffer medfører 2-8 % risiko for føtalt totalt atrio-ventrikulært (AV) blok. Denne risiko øges til 15-20 %, hvis kvinden allerede har fået et barn med

antistofbetiget AV-blok. Antistofferne kan påvises hos op mod 90 % af mødre til børn med strukturelt normalt hjerte og totalt AV-blok (45;82;83;83).

Der er tale om 3 forskellige antinukleære antistoffer (ANA): Ro60(=SSA), La(=SSB) samt Ro52, der formentligt indebærer den største risiko udvikling af AV-blok (45).

Totalt AV-blok forudgås ofte af 1. eller 2. grads AV-blok, som kan diagnosticeres ved Doppler-måling af det såkaldte mekaniske P-R interval (84).

Ledningsforstyrrelserne, som korrelerer til antistofkoncentrationen, optræder som regel mellem 18. og 24. gestationsuge, hvorefter risikoen for udvikling af AV-blok er meget lille (45;47;85).

Gravide med både hypothyreose (og/eller antithyreoide antistoffer) og Ro-antistoffer har over 50 % risiko for at deres barn udvikler AV-blok (OR >8 i forhold til euthyroid antistof positive)(45).

Værdien af dexamethasonbehandling er fortsat uafklaret og bør opvejes mod kendte og potentielle maternelle og føtale bivirkninger (86) (82;87)

Konklusion: Ved tilstedeværelse af maternelle anti-SSA/Ro og anti-SSB/La antistoffer er der risiko for udvikling af føtal 3.grads AV-blok, formentligt forudgået af 1./2.-grads blok. Børn af kvinder med samtidig forekomst af hypothyreose eller antithyreoide antistoffer har særligt høj risiko for udvikling af komplet AV-blok.

Anbefaling: Gravide med Ro/La antistoffer bør have foretaget fosterhjerteskaning hver 1-2. uger fra 18. til 24. gestationsuge, herefter evt. hver 4. uge. Skanningen bør inkludere måling af hjertefrekvens og mekanisk P-R interval. Kvinder med hypothyreose og/eller antithyreoide antistoffer bør tilbydes undersøgelse for Ro-antistoffer og Ro/La antistof positive kvinder bør skannes som anført ovenfor. (Evidensgrad C,IV).

Epilepsi (antiepileptisk behandling)

Risiko: 1-2 %

Epilepsi er hos gravide kvinder i sig selv ikke associeret med øget risiko for hjertemisdannelser hos de eksponerede fostre(88). Antiepileptika (antiepileptic drugs, AED) er derimod generelt teratogene (Medicinhåndbogen klassificerer alle disse droger som teratogene) og gestationel behandling er derfor også associeret med en let øget forekomst af fosterhjertemisdannelser; en risiko som synes at stige med behandlingsintensiteten (f.eks. ved polyterapi og højere døgndoser). De fleste undersøgelser er imidlertid forbundet med betydelige bias og mange studier indeholder ikke tilstrækkelige data vedrørende den specifikke kardiotoxicitet (89-93).

To nordiske undersøgelser har for nylig yderligere belyst problemet. I et svensk studie af AED eksponerede gravide var frekvensen af hjertemisdannelser 1,7 %, altså omkring dobbelt så stor som i normalbefolkningen. Hyppigheden var 10 gange større ved polyterapi og særlig høj ved Valproatbehandling (RR = 2,6) (90). I et meget stort finsk kohorte studie var risikoen for hjertesygdom hos børn af kvinder i antiepileptisk behandling under graviditeten også fordoblet (2,4 vs. 1,3 %) (94). Adskillige, men ikke alle (92) undersøgelser viser tilsvarende en risikofordobling (95;96).

Lignende observationer er gjort i MADRE registeret (International Database on Malformations and Drug Exposure), hvor sammenhængen mellem misdannelser og eksponering for forskellige farmaka registreredes. Undersøgelsen viste en signifikant øget risiko for fosterhjerter-misdannelser ved behandling med Valproat og Fenemal, såvel ved mono – som ved polyterapi. Derimod fandtes ingen sammenhæng mellem hjertemisdannelser og Karbamazepin og Phenytoin (92).

Flere studier har forsøgt at kortlægge teratogeniciteten af de enkelte AED præparater, og der synes generelt at være enighed om at specielt valproat er teratogent(90). For andre stoffer, bl.a. karbamazepin er data mere usikre(91;95).

Der foreligger endnu ingen valide undersøgelser af nyere antiepileptika, som derfor indtil videre må opfattes som potentielt teratogene(91). EURAP registeret (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) blev etableret i 1999 med det formål at sammenligne antiepileptikas mulige teratogenicitet. Registeret omfatter gravide kvinder i antiepileptisk behandling i Europa, Nord-Amerika, Australien og Indien. Resultaterne af EURAP studiet afventes (91).

Konklusion: Antiepileptika er generelt teratogene og der er i overensstemmelse hermed en generelt let øget risiko for medfødte hjertemisdannelser ved behandling med antiepileptika under graviditeten. Den relative risiko er omkring 2, men er højere for Valproat og sikkert forhøjet ved polyterapi. Usikkerheden ved de foreliggende data er imidlertid betydelig, men EURAP studiet vil måske kunne afklare forholdene yderligere.

Anbefaling: Fosterhjerter scanning anbefales af alle gravide i polyfarmakologisk antiepileptisk behandling og af kvinder i Valproatbehandling, men bør over meget lav tærskel tilbydes alle kvinder i antiepileptisk behandling (Evidensgrad B,IIa).

Syndromer i familien hvor hjertefejl indgår

DiGeorge syndrom (DGS) (eller velo-cardio-facialt syndrom, VCFS)

DGS/VCFC er en sjælden gendefekt (22q11.2) hyppigt (75 %) forbundet med conotrunkale hjertesygdomme, specielt truncus arteriosus, afbrudt aortabue, Fallots tetralogi og visse typer af VSD. Mange har ganeabnormiteter (69 %), submucøs ganespalte og karakteristiske ansigtstræk. Hyppigt ses nyreanomalier, hørenedsættelse, laryngo-tracheo-eosofageal abnormiteter, skeletabnormiteter m.m. Cirka 90 % opstår som de-novo mutationer. Nedarves autosomt dominant, men fænotypen er meget variabel. Kan diagnosticeres prænatalt (FISH).

Tuberøs sklerose

Tuberøs sklerose (TS) er en sjælden genetisk sygdom karakteriseret af godartede tumorer specielt i hjernen, men også i nyrer, hjerte, øjne, lunger og hud. De typiske hjertetumorer sidder i venstre ventrikels vægge, hvor de kan give anledning til flow obstruktion. De fleste kardielle tubera regredierer spontant postnatalt, men resektion

må af og til gennemføres. Mange børn med TS har kramper, mental retardering og hudforandringer, bl.a. depigmenterede pletter. TS kan klinisk debutere neonatalt, men af og til først senere i barndommen. TS skyldes mutationer i et eller begge af to gener: TSC1 (kromosom 9) og TSC2 (kromosom 16). Hvis bare et af generne er afficerede optræder klinisk sygdom. De fleste tilfælde skyldes de-novo mutationer, men kan nedarves autosomt dominant, men med varierende fænotype

Marfans syndrom

Marfans syndrom er en autosomal dominant bindevævssygdom (prævalens 1:5000), som skyldes et abnormt fibrillin protein. Der er fundet mere end 500 mutationer i FBN1 genet.på kromosom 15 (15q15-31) som koder for fibrillin-1. Dette indebærer at den fænotypiske præsentation er variabel. De hyppigste kardiale manifestationer er mitralprolaps (mitralinsufficiens) og dilatation af aortaroden (aortainsufficiens). Disse forandringer udvikler sig som regel langsomt igennem livet, men kan i sin sværeste form debutere neonatalt med voldsomme kliniske manifestationer og dårlig prognose.

I familier med kendt mutation vil en negativ prænatal undersøgelse udelukke Marfans syndrom og overflødigøre fosterhjerteskaning.

Noonans syndrom

Noonans syndrom er en autosomal, dominant sygdom karakteriseret af hjertesygdom, lav højde og karakteristisk udseende. Skyldes mutationer i PTPN11 genet på kromosom 12. De fleste tilfælde er de-novo mutationer. Hyppigste hjerteaffektion er pulmonalstenose (60 %), hypertrofisk kardiomyopati (20 %), samt septumdefekter (ASD, VSD). Kardiomyopati udvikler sig ofte først postnatalt. En del har forsinket udvikling. Hvis en af forældrene har en kendt mutation i PTPN11 genet kan der udføres prænatal diagnostik hvilket måske overflødigøre fosterhjerteskaningen.

Anbefaling: Da ovennævnte sygdomme er autosomt dominante tilbydes fosterhjerteskaning til alle med disse syndromer. Da udviklingen af sygdommen kan ske gradvis gennem graviditeten bør disse patienter (også de der tidligt i graviditeten fandtes normale) følges med fosterhjerteskaning gennem graviditeten. En negativ fosterhjerteskaning udelukker ikke sygdommen hos barnet (Evidensgrad D,IV).

Maternel toxisk påvirkning

Stort alkoholforbrug

Risiko 1,3 %

Føtal alkohol syndrom (FAS) er karakteriseret ved væksthæmning, dysmorfe ansigtstræk, hjerneskade og strukturelle misdannelser, bl.a. kardielle.

FAS ses hos børn af kvinder, der har haft et konstant stort (> 3-4 genstande dagligt), alkoholforbrug (misbrug) i graviditeten, men kan også ses hos børn af kvinder med et periodisk stort (> 5 genstande x mindst 1-2 gange per måned) alkoholforbrug (binge).

Hyppigheden af hjertesygdom hos børn med FAS er fundet så høj som 29 % (97) hvoraf VSD og ASD samlet udgjorde 75%, men kun ca. 3,5 % af kvinder med et stort alkoholforbrug får børn med FAS. Det giver en hyppighed af *børn* med medfødt hjertemisdannelse født af kvinder, der har haft et stort alkoholforbrug i graviditeten på 1,3 %.

Hyppigheden af FAS i Danmark er tidligere angivet til 0,12 % svarende til et årligt fødselsantal på ca. 90 med fuldt udviklet FAS (98), Med en risiko for hjertesygdom på ca 30 % vil der årligt fødes omkring 30 FAS børn med hjertefejl, hvoraf en del (små VSDer, ASDer) vil kunne være svære at detektere, specielt tidligt prænatalet.

Konklusion: Konstant stort eller periodisk stort alkoholforbrug er forbundet med øget risiko for FAS og deraf følgende øget risiko for medfødte hjertemisdannelser.

Anbefaling: Alle gravide med konstant stort (> 3-4 genstande dagligt) eller periodisk stort (> 5 genstande x mindst 1-2 gange per måned alkoholforbrug bør tilbydes fosterhjerteskaning (Evidensgrad C,III).

Kokain

Risiko: 6 %

I en undersøgelse fra Boston blev 554 børn toksikologisk screenet efter fødslen og 214 fundet positive for kokain. I gruppen af screeningspositive børn fandtes en øget hyppighed af såvel hjertemisdannelser som elektrokardiografiske forstyrrelser (6,5 vs 0,2 %) svt. en RR på 3,7 (95 % CI: 1,4 – 9,4) (96).

Konklusion: Der er fundet en øget risiko for såvel strukturelle hjertemisdannelser som af elektrokardiografiske forstyrrelser hos børn født af mødre, der har taget kokain i graviditeten.

Anbefaling: Det må anbefales at alle gravide, der har taget kokain tilbydes fosterhjerteskaning.

Medicin

Det svenske fødselsregister har indsamlet data for en bred vifte af medicintyper, indtaget af mødre tidligt i graviditeten (89). Case kontrol studier af materialet har afsløret flere potentielt føtale kardiotoxiske lægemidler. De mest fremtrædende er Insulin, antihypertensiva (ej betablokkere), Klomifen, Erythromycin, Clomopramin og antiepileptika (se appendix).

Antiepileptika - se under epilepsi

Tricykliske antidepressiva

Generelt findes ikke belæg for øget risiko for CHD hos børn af mødre, der tager antipsykotika herunder ældre og nye ADD (89). Et nyt studium maner dog til forsigtighed med indtagelse af serotonin re-uptake hæmmere (SSRI) i den sidste halvdel af graviditeten, hvor der findes en godt 6-doblet risiko for persisterende pulmonal hypertension hos den nyfødte (99). Samlet set er risikoen beskeden (1 % af nyfødte) og tilstanden er ikke udviklet på det vanlige sene skanningstidspunkt i 21-22 uge.

Lithium

Risiko ?

Brug af Lithium i første trimester har traditionelt været opfattet som en risikofaktor for føtale misdannelser, specielt i hjertet. Data var initialt baseret på et dansk register grundlagt i 1968 og senere gjort internationalt. Data, som var indsamlet retrospektivt og frivilligt, viste høj forekomst (12 %) af alvorlige misdannelser, heraf ca. 10 % var kardielle. En tredjedel havde Ebsteins anomali sv. t. 2,7 % (normalt 1:20.000)(100).

Efterfølgende prospektiv, case-kontrol dataindsamling fra fire "Teratogen Information Centers" i Canada og USA har imidlertid ikke kunne bekræfte sammenhængen mellem Lithium eksponering i første trimester og (hjerter)misdannelser. Data er imidlertid meget små med kun meget få afficerede. Et ud af tre Lithium-eksponerede børn med misdannelse havde imidlertid Ebsteins anomali (101).

Cohen samlede i 1994 data fra 4 case- kontrolstudier og fandt at ingen af mødrene til børn med Ebsteins anomali havde fået Lithium under graviditeten. De konkluderede at risikoen for hjertemisdannelser var meget mindre end tidligere antaget (102).

Konklusion: Det er på baggrund af den eksisterende litteratur usikkert om Lithium eksponering under den tidlige graviditet øger risikoen for medfødt hjertesygdomme, specielt Ebsteins anomali. Tallene er små og sikre konklusioner kan næppe drages. Sammenhængen nævnes dog i Lægemedelkataloget (Evidensgrad D,IV).

Anbefaling: Ebsteins anomali er i sværere former en meget alvorlig hjertesygdom med en oftest dårlig korttidsprognose og en høj operativ mortalitet. Da sværere former er lette at diagnosticere intrauterint og da antallet af kvinder behandlet med Lithium i første trimester er meget begrænset, kan man overveje fosterhjerteskaning til gravide eksponeret for Lithium.

Appendix

Gruppen har gennemgået nedenstående indikationer:

BMI > 35

Risiko 1,1 %

Svær overvægt er en metabolisk sygdom, der potentielt kan påvirke det voksende fosters udvikling. Der foreligger enkelte studier der viser en sammenhæng mellem maternel (ikke-diabetisk) overvægt, og risikoen for medfødt strukturel hjertesygdom. I et case-kontrol studie med 195 børn med medfødt hjertesygdom, fandtes en let øget risiko hos både overvægtige (BMI 25-29,9), OR: 2,0; 95 % CI: 1,2-3,4) og fede gravide (BMI \geq 30) for medfødt hjertesygdom: OR: 2,0; 95 % CI: 1,2-3,1) (103;104). I et prospektivt, case-kontrol studie med 6801 børn med medfødt hjertesygdom, og over 800.000 kontroller, fandt man en let øget risiko (0,96 %) for alle hjertemisdannelser ved BMI >29: OR = 1,2 (95 % CI, 1,1 - 1,3), sammenlignet med normalvægtige mødre (risiko 0,8 %). Forskellen var lidt mere udtalt for de alvorligste hjertefejl. Ved BMI >35 var risikoen for alle hjertefejl 1,1 %, OR 1,40 (95 % CI, 1,2 - 1,6), og for de alvorligste hjertefejl 0,3 %, OR 1,7 (95 % CI, 1,3 - 2,3).

For alle undersøgte specifikke hjertefejl steg risikoen med stigende BMI, dog kun statistisk for ASD og VSD (105).

Konklusion: Ved ikke-diabetisk overvægt, men især ved svær adipositas (BMI ≥ 35) er der en let øget risiko for medfødt hjertefejl. Den absolutte risiko er imidlertid af en størrelse der i sig selv ikke afgiver indikation for fosterhjerteskaning. Skanning kan, såfremt det af en eller anden grund findes indiceret, med fordel gennemføres i uge 14-15, eventuelt suppleret med transvaginal skanning, da oversigtsforholdene senere i graviditeten ofte er meget dårlige.

Anbefaling: Ved svær overvægt (BMI ≥ 35) kan tidlig misdannelsesskaning (evt. suppleret med transvaginal skanning) overvejes, specielt ved abnorm glucosetolerance (Evidensgrad B,IIa).

Medicin

NSAID i 1. trimester

Risiko 1,5 %

Tilstedeværelsen af COX receptorer er dokumenteret i humant embryonalt og det formodes, at prostaglandin spiller en vigtig rolle for den embryonale udvikling. Dyreeksperimentelle studier har vist at administration af NSAID under organogenesen kan inducere kardiovaskulære malformationer.

En nylig metaanalyse af den prækliniske litteratur peger kraftigt på en mulig association mellem NSAID og udviklingsanomalier, specielt for VSDer, midtlinjedefekter og diafragmahernier. Mønsteret af defekter var ikke forskelligt for acetylsalicylsyre (ASA) og andre NSAID præparater, men optrådte hyppigere i ASA gruppen, muligvis sekundært til stoffets irreversible COX hæmning (106).

Nye svenske registerundersøgelser rejser imidlertid fortsat mistanke om en øget risiko for kardiovaskulære misdannelser ved brug af NSAID tidligt i graviditeten om end fundene ikke har kunnet bekræftes fra andre sider.

Den ene undersøgelse baserer sig på en prospektiv opgørelse af lægemiddelforbruget i første trimester og registrering af medfødte defekter i det svenske fødselsregister. I perioden 1. juli 1995 til den 31. december 1998 fødtes 2.557 børn af mødre som havde anvendt NSAID tidligt i graviditeten. OR for kardiale malformationer (overvejende ASD og VSD) var, baseret på 36 tilfælde, højere end forventet (1,9 (95% KI 1,3-2,6)). Den absolutte risiko for at få et barn med hjertesygdom blandt eksponerede vurderedes at være lav (ca. 1,5 %) (107). I et efterfølgende case-kontrol studie søgte man at afgrænse lægemiddelgrupper, der kunne associeres med en øget risiko for kardiale malformationer. Cases var nyfødte med hjertefejl og normal kromosomstatus (n = 5.015), mens kontrollerne udgjordes af nyfødte i perioden fra den 1. juli 1995 til den 31. december 2001 (n = 577.730). En subanalyse baseret på 24 defekter, viste kun signifikant risiko for kvinder behandlet med naproxen (OR = 1,7; 95 % KI 1,1-2,5)) (89).

Til sammenligning fandt man i et amerikansk studium ud fra 4.390 cases i perioden 1981-1989 udelukkende en association mellem indtag af ibuprofen og kardiovaskulære misdannelser, særligt transposition af de store kar (108). I flere nyere, men mindre undersøgelser, har den kardioteratogene effekt af NSAID ikke kunnet bekræftes.

Konklusion: Den absolutte risiko for hjertemisdannelser hos børn af mødre behandlet med NSAID præparater tidligt i graviditeten er lav (1,5 %) og udgør således ikke i sig selv indikation for fosterhjerteskaning (Evidensgrad B,IIa).

Erythromycin

Risiko 1,7 %

Erytromycin (makrolid) der passerer placenta har været mistænkt for at øge risikoen for medfødte hjertefejl specielt de mindre alvorlige misdannelser som ASD og VSD.

Der findes 2 store undersøgelser, der belyser risikoen for medfødte hjertefejl ved indtagelse af erytromycin.

Et retrospektive case-kontrol studie baseret på spørgeskemaer og journalmateriale (analyseret af danske forskere) på over 60.000 gravide, ingen tegn på teratogen effekt af erythromycin (OR for kardiovaskulær sygdom var 1,6 (95 % CI 1,1-2,4). For børn eksponeret i 1. graviditetsmåned var OR 2,3 (CI 0,8-6,8); for børn eksponeret i 2.-3. måned var OR 1,6 (CI 0,8-3,5). Kontrolgruppen var udvalgt efter køn fødselstidspunkt og det område, hvor den gravide boede i, men der var ikke matchet for maternel alder, paritet, sygdomme hos moderen eller for eksponering af anden medicin.

Et svensk register studie af 677.028 nyfødte identificerede 1.844 mødre der havde taget erythromycin tidligt i graviditeten. Man fandt medfødt hjertesygdom hos 36 (1,8 %) af børnene. Der blev beregnet en OR på 1,8 (95 % CI 1,3-2,6) for alle typer af medfødte hjertefejl. Forfatterne sammenlignede det observerede antal overfor det forventede antal, hvor der var taget højde for maternel alder, paritet, rygning og antallet af tidligere spontane aborter.

Konklusion: Den absolutte risiko for hjertemisdannelser hos børn af mødre behandlet erytromycin præparater tidligt i graviditeten er lav max (1,8 %) og udgør således ikke i sig selv indikation for fosterhjerteskaning (Evidensgrad B,IIa).

Amfetamin

Risiko: 0?

Ved gennemgang af litteraturen er der intet der tyder på at kvinder, der har taget amfetamin i graviditeten har en øget risiko for at føde børn med hjertemisdannelser
Andre medikamina tabeller fra Bengt Källens studie

Referencer

Incidens:

- (1) Hoffman JI, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J* 2004; 147(3):425-439.

Associerede anomalier:

- (2) Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blaas HG, Eik-Nes SH. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses-- detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(3):252-265.
- (3) Chaoui R, Korner H, Bommer C, Goldner B, Bierlich A, Bollmann R. [Prenatal diagnosis of heart defects and associated chromosomal aberrations]. *Ultraschall Med* 1999; 20(5):177-184.

Mistanke om hjertefejl ved skanning

- (4) Sharland G. Routine fetal cardiac screening: what are we doing and what should we do? *Prenat Diagn* 2004; 24(13):1123-1129.
- (5) Stumpflen I, Stumpflen A, Wimmer M, Bernaschek G. Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet* 1996; 348(9031):854-857.
- (6) Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart* 2002; 88(4):387-391.
- (7) Simpson LL. Indications for fetal echocardiography from a tertiary-care obstetric sonography practice. *J Clin Ultrasound* 2004; 32(3):123-128.
- (8) Perri T, Cohen-Sacher B, Hod M, Berant M, Meizner I, Bar J. Risk factors for cardiac malformations detected by fetal echocardiography in a tertiary center. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17(2):123-128.

Ekstrakardielle misdannelser

- (9) Milerad J, Larson O, PhD D, Hagberg C, Ideberg M. Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective, population-based study. *Pediatrics* 1997; 100(2 Pt 1):180-186.
- (10) Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 2000; 37(1):41-47.

- (11) Brantberg A, Blaas HG, Haugen SE, Eik-Nes SH. Characteristics and outcome of 90 cases of fetal omphalocele. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(5):527-537.
- (12) Axt R, Quijano F, Boos R, Hendrik HJ, Jessberger HJ, Schwaiger C et al. Omphalocele and gastroschisis: prenatal diagnosis and peripartal management. A case analysis of the years 1989-1997 at the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Homburg/Saar. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 87(1):47-54.
- (13) Cannon C, Dildy GA, Ward R, Varner MW, Dudley DJ. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia in Utah: 1988-1994. *Obstet Gynecol* 1996; 87(6):959-963.
- (14) Geary MP, Chitty LS, Morrison JJ, Wright V, Pierro A, Rodeck CH. Perinatal outcome and prognostic factors in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12(2):107-111.
- (15) Engum SA, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, III. Analysis of morbidity and mortality in 227 cases of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula over two decades. *Arch Surg* 1995; 130(5):502-508.
- (16) Grosfeld JL, Rescorla FJ. Duodenal atresia and stenosis: reassessment of treatment and outcome based on antenatal diagnosis, pathologic variance, and long-term follow-up. *World J Surg* 1993; 17(3):301-309.
- (17) Van Hove JL, Spiridigliozzi GA, Heinz R, McConkie-Rosell A, Iafolla AK, Kahler SG. Fryns syndrome survivors and neurologic outcome. *Am J Med Genet* 1995; 59(3):334-340.
- (18) Tongsong T, Chanprapaph P. Prenatal sonographic diagnosis of ellis-van creveld syndrome. *J Clin Ultrasound* 2000; 28(1):38-41.
- (19) Manouvrier S, Espinasse M, Vaast P, Boute O, Farre I, Dupont F et al. Brachmann-de Lange syndrome: pre- and postnatal findings. *Am J Med Genet* 1996; 62(3):268-273.
- (20) Kroes HY, Olney RS, Rosano A, Liu Y, Castilla EE, Cocchi G et al. Renal defects and limb deficiencies in 197 infants: is it possible to define the "acrorenal syndrome"? *Am J Med Genet A* 2004; 129(2):149-155.

Små biometrier

- (21) Bamberg C, Kalache KD. Prenatal diagnosis of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9(5):387-394.
- (22) Monk D, Moore GE. Intrauterine growth restriction--genetic causes and consequences. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9(5):371-378.
- (23) Niewiadomska-Jarosik K, Kowalska-Koprek U, Lipecka-Kidawska E, Stanczyk J. [Intrauterine growth retardation--cardiologic diagnosis]. *Ginekol Pol* 2003; 74(12):1531-1535.

- (24) Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaidis KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(2):547-555.

Nakkefold >95 perc. og normal karyotype

- (25) Snijders R, Nicolaidis KH. First trimester diagnosis of chromosomal defects. In: Nicolaidis KH, editor. *The 11-13+6 weeks scan*. London: Fetal Medicine Foundation, 2004: 7-44.
- (26) Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaidis KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(4):1005-1021.
- (27) McAuliffe FM, Hornberger LK, Winsor S, Chitayat D, Chong K, Johnson JA. Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4):1486-1490.
- (28) Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(5):1330-1335.
- (29) Hafner E, Schuller T, Metzenbauer M, Schuchter K, Philipp K. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in a low-risk population. *Prenat Diagn* 2003; 23(12):985-989.
- (30) Haak MC, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC, Van Vugt JM. Cardiac malformations in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: ultrasound diagnosis and postmortem morphology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(1):14-21.
- (31) Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaidis KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):610-614.
- (32) Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RS, Nicolaidis KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(4):242-246.
- (33) Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaidis KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(1):22-29.
- (34) Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(2):102-105.
- (35) Hiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiilesmaa V. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(1):18-22.

- (36) Senat MV, De Keersmaecker B, Audibert F, Montcharmont G, Frydman R, Ville Y. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2002; 22(5):345-349.
- (37) Sundberg K, Petersen OB. Stor nakkefold og normal karyotype: Udredning og rådgivning. DSOG: http://www.dsog.dk/files/Stor%20nakkefold_ver6-060905.pdf . 2005.
- (38) Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaidis KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(1):22-27.

Single umbilical artery (SUA)

- (39) Gornall AS, Kurinczuk JJ, Konje JC. Antenatal detection of a single umbilical artery: does it matter? *Prenat Diagn* 2003; 23(2):117-123.
- (40) Gossett DR, Lantz ME, Chisholm CA. Antenatal diagnosis of single umbilical artery: is fetal echocardiography warranted? *Obstet Gynecol* 2002; 100(5 Pt 1):903-908.
- (41) Lee CN, Cheng WF, Lai HL, Cheng SP, Shih JC, Shyu MK et al. Perinatal Management and Outcome of Fetuses with Single Umbilical Artery Diagnosed Prenatally. *JOURNAL OF MATERNAL -FETAL INVESTIGATION* 1998; 8(4):156-159.
- (42) Pierce BT, Dance VD, Wagner RK, Apodaca CC, Nielsen PE, Calhoun BC. Perinatal outcome following fetal single umbilical artery diagnosis. *J Matern Fetal Med* 2001; 10(1):59-63.
- (43) Pavlopoulos PM, Konstantinidou AE, Agapitos E, Christodoulou CN, Davaris P. Association of single umbilical artery with congenital malformations of vascular etiology. *Pediatr Dev Pathol* 1998; 1(6):487-493.

Føtal takykardi

- (44) Hansmann M, Gembruch U, Bald R, Manz M, Redel DA. Fetal tachyarrhythmias: transplacental and direct treatment of the fetus-a report of 60 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1(3):162-168.

Føtal bradykardi

- (45) Heegaard NH, Locht H, Wiik A. [Congenital heart block and autoantibodies]. *Ugeskr Laeger* 2005; 167(40):3775-3776.
- (46) Berg C, Geipel A, Kohl T, Breuer J, Germer U, Krapp M et al. Atrioventricular block detected in fetal life: associated anomalies and potential prognostic markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(1):4-15.
- (47) Jaeggi ET, Hornberger LK, Smallhorn JF, Fouron JC. Prenatal diagnosis of complete atrioventricular block associated with structural heart disease:

combined experience of two tertiary care centers and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(1):16-21.

- (48) Berg C, Geipel A, Kamil D, Knuppel M, Breuer J, Krapp M et al. The syndrome of left isomerism: sonographic findings and outcome in prenatally diagnosed cases. *J Ultrasound Med* 2005; 24(7):921-931.
- (49) Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(1):130-137.
- (50) Jaeggi ET, Nii M. Fetal brady- and tachyarrhythmias: new and accepted diagnostic and treatment methods. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10(6):504-514.

Non – immun hydrops

- (51) McCoy MC, Katz VL, Gould N, Kuller JA. Non-immune hydrops after 20 weeks' gestation: review of 10 years' experience with suggestions for management. *Obstet Gynecol* 1995; 85(4):578-582.
- (52) Sohan K, Carroll SG, De La FS, Soothill P, Kyle P. Analysis of outcome in hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis, cause and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(8):726-730.
- (53) Ismail KM, Martin WL, Ghosh S, Whittle MJ, Kilby MD. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Matern Fetal Med* 2001; 10(3):175-181.
- (54) Rodriguez MM, Bruce JH, Jimenez XF, Romaguera RL, Bancalari E, Garcia OL et al. Nonimmune hydrops fetalis in the liveborn: series of 32 autopsies. *Pediatr Dev Pathol* 2005; 8(3):369-378.

Aneuploidi, mosaikker og fortsat graviditet

- (55) Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr* 1998; 133(5):688-692.
- (56) Surerus E, Huggon IC, Allan LD. Turner's syndrome in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(3):264-267.

Svær polyhydramnios (AFI > 35)

- (57) Jochumsen K, Lebech M, Lytzen T, Nickelsen C, Petersen OB, Søgaard K. DSOG guideline vedr polyhydramnios. DSOG: <http://www.dsog.dk/files/polyhydramnios.pdf> . 2005.
- (58) Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM. Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection. *Obstet Gynecol* 2002; 100(1):134-139.

Tvillinger

- (59) Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, Botting B, Cocchi G, Goujard J et al. Congenital malformations in twins: an international study. *Am J Med Genet* 1999; 83(2):117-124.
- (60) Myriantopoulos NC. Congenital malformations: the contribution of twin studies. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1978; 14(6A):151-165.
- (61) Sperling L, Kiil C, Larsen L, Brocks V, Wojdemann K, Qvist I et al. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and TTTS in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol*. In press.
- (62) Hajdu J, Beke A, Marton T, Hruby E, Pete B, Papp Z. Congenital heart diseases in twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21(2):198-203.
- (63) Herberg U, Gross W, Bartmann P, Banek CS, Hecher K, Breuer J. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart* 2006; 92(1):95-100.

Tvilling til tvilling transfusionssyndrom

- (64) Zosmer N, Bajoria R, Weiner E, Rigby M, Vaughan J, Fisk NM. Clinical and echographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Br Heart J* 1994; 72(1):74-79.
- (65) Karatza AA, Wolfenden JL, Taylor MJ, Wee L, Fisk NM, Gardiner HM. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. *Heart* 2002; 88(3):271-277.
- (66) Lougheed J, Sinclair BG, Fung Kee FK, Bigras JL, Ryan G, Smallhorn JF et al. Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(5):1533-1538.

NSAID i 3. trimester

- (67) Ben David Y, Hallak M, Rotschild A, Sorokin Y, Auslender R, Abramovici H. Indomethacin and fetal ductus arteriosus: complete closure after cessation of prolonged therapeutic course. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11(5):341-344.
- (68) Moise KJ, Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(5):1350-1353.
- (69) Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(2):256-259.
- (70) Torloni MR, Cordioli E, Zamith MM, Hisaba WJ, Nardoza LM, Santana RM et al. Reversible constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal use of

topical diclofenac and methyl salicylate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(2):227-229.

Familiær disposition

- (71) Whittemore R, Wells JA, Castellsague X. A second-generation study of 427 probands with congenital heart defects and their 837 children. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(6):1459-1467.
- (72) Burn J, Brennan P, Little J, Holloway S, Coffey R, Somerville J et al. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 1998; 351(9099):311-316.
- (73) Nora JJ, Nora AH. Maternal transmission of congenital heart diseases: new recurrence risk figures and the questions of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogens. *Am J Cardiol* 1987; 59(5):459-463.
- (74) Burn J. The aetiology of congenital heart disease. In: Eds Anderson RH, editor. 2002.

Fætter-kusine ægteskaber

- (75) Stoltenberg C, Magnus P, Skrandal A, Lie RT. Consanguinity and recurrence risk of birth defects: a population-based study. *Am J Med Genet* 1999; 82(5):423-428.
- (76) Nabulsi MM, Tamim H, Sabbagh M, Obeid MY, Yunis KA, Bitar FF. Parental consanguinity and congenital heart malformations in a developing country. *Am J Med Genet A* 2003; 116(4):342-347.

Diabetes

- (77) Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43(1):79-82.
- (78) Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev* 2001; 61(2):85-95.
- (79) Sharpe PB, Chan A, Haan EA, Hiller JE. Maternal diabetes and congenital anomalies in South Australia 1986-2000: a population-based cohort study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73(9):605-611.
- (80) Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(2):313-320.
- (81) Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990; 85(1):1-9.

Autoimmune sygdomme (med SSA/Ro/SSB/La antistoffer)

- (82) Costedoat-Chalumeau N, Georgin-Lavialle S, Amoura Z, Piette JC. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. *Lupus* 2005; 14(9):660-664.
- (83) Friedman DM, Buyon JP. Complete atrioventricular block diagnosed prenatally: anything new on the block? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(1):2-3.
- (84) Salomonsson S, Sonesson SE, Ottosson L, Muhallab S, Olsson T, Sunnerhagen M et al. Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med* 2005; 201(1):11-17.
- (85) Spence DL, Hornberger L, Hamilton R. The increased risk of congenital heart block (CHB) in infants born to women with hypothyroidism and anti-Ro &/or anti-La antibodies. *Arthritis & Rheumatism* 48, S509. 2003.
- (86) Buyon JP, Clancy RM. Maternal autoantibodies and congenital heart block: mediators, markers, and therapeutic approach. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 33(3):140-154.
- (87) Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004; 110(12):1542-1548.

Epilepsi (antiepileptisk behandling)

- (88) Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004; 27(3):197-202.
- (89) Kallen BA, Otterblad OP. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003; 17(3):255-261.
- (90) Wide K, Winbladh B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004; 93(2):174-176.
- (91) Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 2004; 45(10):1171-1175.
- (92) Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000; 41(11):1436-1443.
- (93) Holmes LB, Wyszynski DF. North American antiepileptic drug pregnancy registry. *Epilepsia* 2004; 45(11):1465.

Føtosandbjerg 2007. Indikationer for hjerteskaning

- (94) Artama M, Ritvanen A, Gissler M, Isojarvi J, Auvinen A. Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy--a population-based cohort study in Finland. *Int J Epidemiol* 2006; 35(2):280-287.
- (95) Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002; 16(1):9-17.
- (96) Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343(22):1608-1614.

Alkohol

- (97) Loser H, Pfefferkorn JR, Themann H. [Alcohol in pregnancy and fetal heart damage]. *Klin Padiatr* 1992; 204(5):335-339.
- (98) Helle Zingenberg. Gravides alkoholforbrug og hyppigheden af medfødt alkoholskade i Danmark. Guldmedaljeafhandling. Københavns Universitet. 1984.

Tricykliske antidepressiva

- (99) Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354(6):579-587.

Lithium

- (100) Schou M. Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: an update. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:410-413.
- (101) Zalstein E, Koren G, Einarson T, Freedom RM. A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol* 1990; 65:817-818.
- (102) Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994; 271(2):146-150.

BMI > 35

- (103) Watkins ML, Botto LD. Maternal prepregnancy weight and congenital heart defects in offspring. *Epidemiology* 2001; 12(4):439-446.
- (104) Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003; 111(5 Part 2):1152-1158.
- (105) Cedergren MI, Kallen BA. Maternal obesity and infant heart defects. *Obes Res* 2003; 11(9):1065-1071.
- (106) Cook JC, Jacobson CF, Gao F, Tassinari MS, Hurtt ME, DeSesso JM. Analysis of the nonsteroidal anti-inflammatory drug literature for potential developmental

toxicity in rats and rabbits. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2003; 68(1):5-26.

[NSAID i 1. trimester](#)

- (107) Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001; 15(4):371-375.
- (108) Larsen JB, Pedersen ST. [Non-steroidal anti-inflammatory agents--potential risks of use during pregnancy]. Ugeskr Laeger 2006; 168(43):3709-3711.