

Ultraljudsmarkörer i andra trimestern för trisomi 21 och 18

Slutsatser och riktlinjer

Slutsatser

- Vissa ultraljudsmarkörer (hypoplastiskt eller avsaknad av näsben och tjockt nackskinn) är associerade till trisomi 21 (Downs syndrom). Andra markörer såsom ekogent hjärtfokus, hyperekogen tarm, kort lårben och vidgat njurbäcken) är svagt associerade till Downs syndrom. Förekomsten av plexus koroideuscystor har en möjlig association till trisomi 18 (Edwards syndrom).
- Associationen mellan kromosomavvikelse och ultraljudsmarkörer ökar vid fynd av två markörer. Tre eller fler markörer ökar associationen påtagligt.
- Ultraljudsmarkörers association med kromosomavvikelse är huvudsakligen utvärderad i forskningsstrukturerade studier och varierar dessutom med studiedesign samt studerad population. Det finns således en osäkerhet att använda sig av förekomst av ultraljudsmarkörer eller eventuellt avsaknad av markör för bedömning av association med kromosomavvikelse som screeningmetod.

Riktlinjer

Alla gravida kvinnor skall inför ultraljudsundersökning i andra trimestern informeras om möjligheten att upptäcka ultraljudsmarkörer som kan vara associerade till trisomi 21 och 18.

Lagen om genetisk integritet (2006:351,4:e kapitlet, 1§)

”Alla gravida skall erbjudas en allmän information om fosterdiagnostik. En gravid kvinna som har en medicinskt konstaterad förhöjd risk att föda ett skadat barn skall erbjudas ytterligare information om genetisk fosterdiagnostik.

Fynd av ultraljudsmarkör med association till trisomi 21 och 18 vid andra trimester undersökning bör dokumenteras och föranleda noggrann fosterundersökning för andra markörer och strukturella avvikelser. Isolerad markör kan betraktas som normalvariant och behöver inte närmare kommenteras under förutsättning att information om detta skett inför undersökningen. Dock skall fynd av tjockt nackskinn, avsaknad av eller hypoplastiskt näsben, hyperekogen tarm och vidgat njurbäcken över 7 mm, handläggas enligt nedan.

Följande riktlinjer omfattar gravida kvinnor oavsett ålder och kvinnor som genomgått riskbedömning med Kombinerat Ultraljud och Biokemi (KUB). Risken för kromosomavvikelse hos fostret ökar dock med kvinnans ålder oavsett fynd av ultraljudsmarkör.

Gravida kvinnor som genomgått invasiv kromosomanalys eller blodprov för cellfritt fosterDNA (cffDNA) med normalt fynd behöver inte utredas vidare avseende trisomi 21 och 18 vid fynd av ultraljudsmarkör.

Fynd av (vid ultraljudsundersökning av foster i andra trimestern);

- **Isolerat hypoplastiskt eller avsaknad av näsben** har en stark association med trisomi 21 och bör föranleda erbjudande om invasiv provtagning för kromosomavvikelse.

GRADE evidens ⊕⊕○○

Stark rekommendation

- **Isolerat tjockt nackskinn** har en stark association med trisomi 21 och bör föranleda erbjudande om invasiv provtagning för kromosomavvikelse.

GRADE evidens ⊕⊕○○

Stark rekommendation

- **Isolerat ekogent hjärtfokus** har en svag association med trisomi 21 men bör ej föranleda erbjudande om invasiv provtagning för kromosomavvikelse.

GRADE evidens ⊕⊕○○

Stark rekommendation

- **Isolerat vidgat njurbäcken** har en svag association med trisomi 21 men bör ej föranleda erbjudande om invasiv provtagning för kromosomavvikelse.

GRADE evidens ⊕○○○

Stark rekommendation

Njurbäcken ≥ 7 mm bör leda till handläggning av fostermedicinskt kompetent läkare.

- **Isolerad hyperekogen tarm** har en svag association med trisomi 21 men bör ej föranleda erbjudande om invasiv provtagning för kromosomavvikelse p g a denna association.

GRADE evidens ⊕○○○

Svag rekommendation

Bör dock leda till handläggning av fostermedicinskt kompetent läkare p g a association till andra tillstånd (tillväxthämning, gastrointestinala avvikelser, cystisk fibros, virusinfektioner och intrauterin blödning).

- **Isolerat kort lårben** har en svag association med trisomi 21 men bör ej föranleda erbjudande om invasiv provtagning för kromosomavvikelse.

GRADE evidens ⊕⊕⊕○

Stark rekommendation

- **Isolerade plexus koroideuscystor** har ingen association med **trisomi 21** och bör ej föranleda erbjudande om invasiv provtagning för kromosomavvikelse.

GRADE evidens ⊕⊕○○

Stark rekommendation

- **Isolerade plexus koroideuscystor** har en möjlig association med **trisomi 18** men bör ej föranleda erbjudande om invasiv provtagning för kromosomavvikelse.

GRADE evidens ⊕○○○

Stark rekommendation

Fynd av **mer än en markör och/eller strukturella avvikelser** ökar associationen med kromosomavvikelse avsevärt.

Rådgivning och invasiv provtagning för kromosomavvikelse bör erbjudas (var god se kommentarer senare i texten). Dock är det vetenskapliga underlaget otillräckligt vad gäller plexus koroideuscystor kombinerat med annan markör, eftersom dessa är associerade med olika trisomier.

Bakgrund

Risken för kromosomavvikelse hos foster påverkas av den blivande moderns ålder, graviditetslängd, familjehistoria etc. Idag används ett flertal metoder för att diagnostisera kromosomavvikelse och framför allt trisomi 21, Downs syndrom, eftersom det är den vanligaste kromosomavvikelsen av klinisk betydelse. Det säkraste sättet att diagnostisera kromosomavvikelse är kromosomanalys av amnionceller (fostervattenprov) eller chorionvilli (moderkaksprov). Man kan även via blodprov från den blivande mamman analysera fritt foster DNA (cffDNA) med nästan lika hög diagnostisk säkerhet alternativt med något mindre diagnostisk säkerhet biokemiskt (graviditetsrelaterade hormoner) beräkna en risk för kromosomavvikelse hos fostret. Det kanske vanligaste indirekta instrumentet i Sverige idag för att upptäcka kromosomavvikelse hos foster är biokemi i kombination med ultraljud (KUB).

Rutinultraljud i första och andra trimestern har sedan lång tid använts i Sverige för bestämning av graviditetslängd och granskning av fostermorfologin (inklusive ultraljudsmarkörer för kromosomavvikelse).

Det här avsnittet avser att beskriva och utvärdera värdet av ultraljudsmarkörer, så kallade ”soft markers”, vid ultraljudsundersökning i andra trimestern. Dessa markörer är i sig inte patologiska men dess samband med kromosomavvikelse är väl känt och beskrevs redan 1985 av Benacerraf och medarbetare [8]. Det finns även beskrivet ett samband med icke-kromosomala avvikelser.

Den största deskriptiva studien på svensk o selekterad population (10710 foster) är inte inkluderad i denna utvärdering då den publicerades 2014 efter litteratursökningen [65]. Resultaten är dock i överensstämmelse med studier inkl i detta riktlinjearbete och förändrar inte de rekommenderade riktlinjerna för vår svenska population.

En mer detaljerad bakgrundsbeskrivning av identifiering av foster med ökad risk för kromosomavvikelse återfinns i SBU-rapporten från 1998 [1] och 2006 [66].

Frågeställning

- Förekommer association mellan ultraljudsmarkörer och trisomi 21 (Downs syndrom) och 18 (Edwards syndrom) hos foster i andra trimestern.

Arbetet avsåg även att undersöka association i gruppen kvinnor som genomgått riskbedömning för kromosomavvikelse hos foster i första trimestern men studier för denna grupp gick inte att avskilja för egen utvärdering. Avsnittet kommer även att översiktligt presentera om det finns rapporterat ett samband mellan ultraljudsmarkörer och icke-kromosomala avvikelser eller sjuklighet. Detta har inte varit föremål för systematisk granskning.

Metod

Övergripande metodbeskrivning för litteratursökning, urvalskriterier, granskningsinstrument samt bevisvärde finns beskrivet i Kapitel 2 SBU rapport 2006 [66]. Detaljerade söksträngar inkl alla sökresultat finns i appendix 1 inkl inlusion och exlusion av artiklar.

Mesh termer; routine scan, second trimester, midtrimester, genetic sonogram, soft markers, call sign(s), Ultrasound markers, Fetal genetic sonogram, Prenatal sonography/sonogram, Trisomi 21, Trisomi 13, Trisomi 18, Down syndrome, Ewalds, Patau, Aneuploidi, first trimester, absent or hypoplastic nasal bone, Choroid plexus cyst, Echogenic intracardiac focus, short femur, short humerus, singel umbilical artery, echogenic bowel, hyperechogenic bowel, pyelectasi, hydronephrosis.

Urvalskriterier för avsnittet ultraljudsmarkörer i andra trimestern är arbeten som studerat ultraljudsundersökning av foster i graviditetsvecka 14–24. Litteratursökningen har skett i omgångar där sökning 1 är på artiklar från år 1999–2005 via SBU. Därefter har sökning skett på artiklar från 2005 dels av SBU och dels av Karolinska Institutets Bibliotek till april 2013. (Ovid (PubMed), Cochrane, Web of Science och Embase). RCT studier förekommer inte inom området. I första hand avsågs att redovisa prospektiva studier med minst medelhögt bevisvärde enligt Quadas, men då det saknas moderna bra studier av framför allt lågriskpopulation kommer även ett flertal studier med lågt bevisvärde att redovisas. Utöver kohortstudier har därför även ett flertal fall–kontrollstudier inkluderats och enstaka väl utförda fallstudier. Tre metanalyser är inkluderade.

Population: Lågrisk, oselekerad respektive högrisk population i studier publicerade i engelskspråkig litteratur. Lågrisk pop.: Gravida kvinnor utan andra riskfaktor (t.ex. hög ålder) och/eller prescreenade för fetala kromosomavvikelser med låg risk. Oselekerad pop.: Gravida kvinnor oavsett riskfaktorer. Högrisk pop.: Gravida kvinnor med hög ålder (vanligen ≥ 35 år), känd ärftlighet för och/eller tidigare graviditet med kromosomal avvikelse, prescreenade med hög risk och/eller känd fosteravvikelse i aktuell graviditet, etc.

Referensstandard/kontroll: Kromosomundersökning eller pediatrik bedömning av fött barn.

Resultatmått: För att bedöma samband mellan ultraljudsmarkörer och kromosomavvikelser har sensitivitet, specificitet och positiv likelihood-kvot (LR+) använts för isolerade såväl som kombinerade ultraljudsmarkörer. I studier där LR+ inte är angivet av författarna har vi beräknat LR+ inklusive 95 procent konfidensintervall (KI) om tillräcklig grunddata funnits. Vi har valt att använda oss av LR+ även i fall-kontrollstudier om de finns angivna i studien av författarna. (Definition sensitivitet, specificitet, LR+, LR-, KI, se Appendix 2).

Kombinerade ultraljudsmarkörer definieras som ultraljudsmarkörer som uppträder i kombination med andra ”soft markers” eller i kombinationen med strukturella avvikelser då flertalet inkluderade studierna inte tydligt särskiljer mellan detta. I vissa studier framgår inte om markörerna är isolerade eller kombinerade med andra markörer/strukturella avvikelser och dessa har därför grupperats som kombinerad markör.

Den samhällsmässiga effekten, dvs hur genetisk ultraljudsscreening påverkar antal födda barn (avbrytande av graviditet pga funna genetiska fel/missfall efter invasiv provtagning etc) har inte utvärderas här.

Följande ultraljudsmarkörer har valts ut för granskning i detta riktlinjearbete:

- Plexus koroideuscysta
- Tjockt nackskinn
- Hypoplastiskt eller avsaknat näsben
- Ekogent hjärtfokus
- Hyperekogen tarm
- Vidgat njurbäcken
- Kort lårben

Andra, mindre vanligt använda, ultraljudsmarkörer och vissa strukturella avvikelser finns angivna i slutet av detta kapitel men är inte vetenskapligt granskade i den här rapporten.

Resultat

Vid litteratursökningen identifierades artiklar som studerade samband mellan isolerade samt kombinerade ultraljudsmarkörer och Downs syndrom respektive övriga kromosomavvikelser hos foster i andra trimestern. De flesta studier är baserade på en selekterad högriskpopulation men såväl oselektad som selekterad lågriskpopulation förekommer.

Skillnader i rapporterad förekomst av markörer kan bero på kompetens hos undersökaren såväl som utrustningens kvalitet samt när i graviditeten undersökningen utförs eftersom markörer framträder olika i varierande graviditetslängd. Den väsentliga förklaringen torde dock vara vilken studiepopulation som undersökts.

För varje markör har originalarbeten samt systematiska översiktsartiklar valts ut. De flesta arbeten har studerat samband mellan olika ultraljudsmarkörer och Downs syndrom. Övriga kromosomavvikelser är mer sparsamt studerade pga dess relativt låga förekomst.

Endast en metaanalys inkluderande alla utvalda markörer har identifierats [41]. Metaanalysen, som är inkluderad i denna utvärdering, innefattar 56 studier mellan 1980–1999 (130 365 kromosomalt normala foster och 1 930 med Downs syndrom). Majoriteten, 88 procent av studierna är gjorda i en högriskpopulation (kvinnor med en ökad risk för kromosomala avvikelser).

Metaanalysen Agathokleous 2013 [67] inkluderar alla utvalda markörer förutom plexus koroideuscystor och omfattar 48 studier mellan 1995-2012. Endast relevanta originalartiklar är inkluderade i detta riktlinjearbete, inte metaanalysen i sin helhet.

Plexus koroideuscystor

Plexus koroideuscystor är små cystor, vanligen definierade ≥ 3 mm, lokaliserade i plexus koroideus i hjärnans laterala ventriklar. Med ultraljud identifieras dessa i ett tvärsnitt i nivå med laterala ventriklarna mellan graviditetsvecka 14–24 (då plexus koroideus är påvisbar) [21]. Plexus koroideus bör undersökas bilateralt men teknisk ultraljudsartefakt gör att det ofta

är svårare att påvisa plexus koroideus i ventrikeln närmast ultraljudsgivaren. Antalet samt storleken på cystorna anses oväsentligt men det finns även studier som föreslår ökad risk för kromosomavvikelse med större storlek [15].

Vid litteratursökningen identifierades tre metaanalyser. Två av dessa har studerat plexus koroideuscystor i lågrisk/oselekterad population. En av dessa har relaterat fynden till enbart trisomi 18 [18] och den andra både trisomi 18 och 21 [59]. Den tredje metaanalysen har huvudsakligen högriskpopulation och omfattar alla våra utvalda markörers samband med Downs syndrom [41]. Ett originalarbete ingår i alla tre metaanalyserna [24]. Elva originalarbeten (varav tre efter 2005), som inte ingick i metaanalyserna, uppfyllde angivna kriterier. Förekomsten av plexus koroideuscystor i studierna varierade mellan 0,5–8 procent, i metaanalyserna med oselekterad till huvudsakligen högrisk mellan 0,5–1,3 procent.

Association med kromosomavvikelser

Plexus koroideuscystor, isolerade

Downs syndrom

Vid isolerade plexus koroideus cystor finns en sensitivitet för Downs syndrom på 0–3 procent i högriskpopulation, LR+ 1,0 (95% KI 0,1–9,4) [41], 1,8 (95% KI 0,0–18,2) [56] och i en oselekterad population LR+ 1,9 (95% KI 0,8–4,5) [59]. En artikel anger endast odds ratio 1,1 (SD 0,1-8,0) [61].

Trisomi 18

I en originalartikel av Ghidini och medarbetare redovisas i det egna materialet (lågriskpopulation) en sensitivitet på 0 procent för trisomi 18 vid förekomst av isolerade plexus koroideuscystor, men artikeln inkluderar även en genomgång av litteraturen t o m 1998 resulterande i en LR+ på 7,1 (95% KI 4,0–12,2) [22]. De två metaanalyserna av lågrisk/oselekterad population är inte samstämmiga. Demasio och medarbetare [18], som även inkluderar Ghidinis originalarbete [22] kan heller inte påvisa något fall av trisomi 18 vid isolerade plexus koroideuscystor i lågriskpopulation (kvinnor under 35 år). Den något äldre metaanalysen av Yoder (1999) och medarbetare [59] rapporterar dock en LR+ på 13,8 (95% KI 7,7–25). I senare studier efter 2005 [61, 68, 69] rapporteras inget fall med trisomi 18 vid förekomst av isolerade plexus koroideuscystor.

Plexus koroideuscystor, kombinerade

Vid kombinerad markör anges upp till 11 procent sensitivitet för Downs syndrom. LR+ varierade mellan 0,8–11 men ej signifikanta (95 % KI).

Kombinerade markörer för trisomi 18 hade en sensitivitet på 36–53 procent till en hög specificitet med rapporterade signifikanta LR+ mellan 8,6 och 24,6 i högriskpopulation.

Association med icke-kromosomala avvikelser

Det finns ingen konstaterad association mellan plexus koroideuscystor och icke-kromosomala avvikelser [28].

Slutsats och rekommendation plexus koroideuscystor

Förekomsten av plexus koroideuscystor varierar beroende på undersökt population men i en oselekterad population runt 1 procent.

Fynd av isolerad plexus koroideuscysta hos foster, vid ultraljudsundersökning i andra trimestern, är inte associerat med trisomi 21 och bör ej föranleda erbjudande om invasiv provtagning.

GRADE evidens ⊕⊕○○.

Stark rekommendation.

Fynd av isolerad plexus koroideuscystor hos foster, vid ultraljudsundersökning i andra trimestern, finns en möjlig association med trisomi 18 men bör ej föranleda erbjudande om invasiv provtagning.

GRADE evidens ⊕○○○

Stark rekommendation.

Tjockt nackskinn

Tjockt nackskinn mäts från yttre kanten av skallbenet till yttre skinnkanten i mittlinjen i ett transversalsnitt av fosterhuvudet [56]. Nackskinnsmåttet varierar med gestationsåldern [7,27] och definition för positiv markör varierar därför mellan olika studier. Ofta används >5 mm i graviditetsvecka 16–18 respektive >6 mm vecka 18–24. Tjockt nackskinn ska skiljas från cystiskt hygrom som innehåller vätska samt från nackuppklarning ("nupp")/"nuchal translucency" som mäts i tidig graviditet (vecka 11–14).

Vid litteratursökningen identifierades en metaanalys omfattande alla våra utvalda markörer [41]. Fjorton originalarbeten uppfyllde angivna kriterier.

Förekomsten av tjockt nackskinn rapporteras i de inkluderade studierna till 0,1–9,9 procent. I metaanalysen, inkluderande huvudsakligen högriskpopulation [41], anges 1,5 procent medan Schluter och Pritchard rapporterar 1,0 procent i oselektad population [36].

Association med kromosomavvikelse

Tjockt nackskinn, isolerat

Vid isolerat tjockt nackskinn varierar sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom mellan 3,7–9,0 procent. Huvudsakligen högriskpopulation är studerad. Specificiteten är hög (99–100 procent). LR+ varierar mellan 11– 49, varav LR+ 17 (signifikant (95 % KI) är rapporterad i metaanalys [41].

Tjockt nackskinn, kombinerat

Vid kombinerade markörer varierar sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom mellan 21–42 procent med en specificitet närmare 99 procent (90–99 procent). Liksom vid isolerad markör är lågrisk och oselektad population mindre undersökt. LR+ är som förväntat större vid kombinerat jämfört med isolerat fynd, men varierar kraftigt i de inkluderade studierna, 2–95. Den matematiska uträkningsmodellen för LR+ gör att det kan bli väldigt höga LR+ vid hög specificitet.

Association med trisomi 18 är rapporterat i en studie där sensitiviteten anges till 16,7 procent, specificitet 99,2 procent med signifikant LR+ på 21 [20].

Association med icke-kromosomala avvikelser

Tjockt nackskinn finns rapporterat vid vissa mer ovanliga tillstånd som Noonans syndrom och multiple pterygium-syndrom samt skelettdysplasier [38,45]. Liksom vid ökad nackupplärning i första trimestern finns en rapporterad möjlig association med medfödda hjärtfel.

Sluts och rekommendation tjockt nackskinn

Tjockt nackskinn förekommer hos cirka 1 procent av foster i andra trimestern.

Vid isolerat fynd ses en låg sensitivitet (4–9 procent) för upptäckt av Downs syndrom men med en rapporterad signifikant LR+ på 11–23,5 [33,41,56] varav LR+ 17 är rapporterat i metaanalysen [41]. Högre sensitivitet och LR+ rapporteras vid kombinerat fynd.

Isolerat tjockt nackskinn hos foster, vid ultraljudsundersökning i andra trimestern, har en stark association med trisomi 21 och bör föranleda erbjudande om invasiv provtagning för kromosomavvikelse.

GRADE evidens ⊕⊕⊕○

Stark rekommendation

Hypoplastiskt eller avsaknad av näsben

Näsbenet mäts på en midsagittal sektion genom fostrets profil. Den visar sig som en ekogen linje. Det är viktigt att skilja den från den överliggande huden. Insonationsvinkeln bör ligga mellan 45-135 grader. Näsbenslängden varierar med gestationsåldern. Den ökar från ca 4 mm i vecka 17 till ca 8 mm i vecka 24 [70]. Förutom avsaknad av eller omätbart näsben föreligger det olika definitioner av hypoplastiskt näsben. Det finns ingen enighet om definitionen för kort näsben. Vissa studier anger absoluta gränsvärden så som <2,5 mm, andra använder sig av percentiler, vilket kräver kunskap om den för populationen gällande normalfördelning, ytterligare andra anger MoM applicerad på ett eget normalmaterial och det finns även en kvot BPD/NBL med olika cut off. Sensitiviteten och specificitet uppvisar därför stora variationer. Enligt en metaanalys publicerad 2014 uppvisade mätfunktionen MoM eller percentil högre screening kvalité än BPD/NDL [71].

Avsaknat eller hypoplastiskt näsben anses höra samman med underutveckling av näsområdet som kan ses hos individer med Downs syndrom.

Vid litteratursökningen identifierades 14 originalstudier omfattande ett flertal av dessa definitioner och deras betydelse som markör för trisomi 21 i andra trimester ultraljud. I studierna inkluderades nästan bara högriskpopulation. Många studier har gjorts på kvinnor som kommit för moderkaksprov eller fostervattenprov pga redan konstaterad ökad risk för kromosomavvikelse hos fostret. En metaanalys publicerad 2014 [71] är inte inkluderad utan

endast dess originalartiklar. Resultat från denna systematiska översikt finns relaterat i resultatdelen nedan.

Avsaknad av näsben förekom i 0,7 till 2,9% i dessa populationer. Prevalensen för avsaknad eller kort näsben varierar med etnicitet. Det är vanligare med kort näsben i den afrikanska och asiatiska populationen.

Success rate, dvs hur många man lyckats mäta, varierar i studier där detta anges mellan 96-100%. Näsbenet var svårare att bedöma vid övervikt eller fetma hos kvinnan [72].

Studieresultaten tillåter ingen bedömning ifall fyndet förekommer isolerad eller kombinerad med andra markörer. Vi har därför valt att redovisa resultatet i sin helhet.

Association med trisomi 21

Avsaknat eller omätbart näsben

Vid avsaknat eller omätbart näsben finns en sensitivitet för Downs syndrom mellan 23-64%, specificitet mellan 98 och 100%. LR+ 23 – 1198. Det lägre värdet fanns i en population bestående av 40% afroamerikaner [73].

Kort/hypoplastiskt näsben

Vid hypoplastiskt näsben finns en sensitivitet för Downs syndrom mellan 27-100%, specificitet mellan 93-99,5%. LR+ 5,9-108. Det lägre värdet i en population med 40% afroamerikaner [73].

En systematisk översikt från 2014 [71], inkluderande flertalet av våra granskade artiklar, angav LR+ 40 (95% KI, 18-89) för avsaknat näsben respektive 15 (95% KI, 8-28) för hypoplastiskt näsben.

Association med icke-kromosomala avvikelser

Det finns ingen konstaterad association mellan avsaknat/hypoplastiskt näsben och icke-kromosomala avvikelser

Slutsats och rekommendation avsaknat eller hypoplastiskt näsben

Förekomsten varierar i hög- och lågriskpopulation mellan 0,7-2,9 %.

Fyndet av avsaknat näsben har en hög sensitivitet (23-46%) och specificitet (98-100%) för trisomi 21 och en hög positiv likelihood-ratio (23 – 1198) vilket gör att markören har en relativt stark klinisk valör. Mätningen kräver dock god ultraljudsvana, ultraljudsmaskin av hög kvalitet och kompetens för att rätt kunna värdera fyndet. Näsbenslängden varierar med etnicitet och man finner kortare mått i asiatisk och afrikansk population.

Några internationellt vedertagna nomogram avseende näsbenslängd finns ej utarbetade varför definitionen hypoplasi varierar mellan studier och studiepopulationer. En absolut nedre gräns för normalitet förefaller vara 2,5mm.

Isolerat hypoplastiskt eller avsaknad av näsben hos foster, vid ultraljudsundersökning i andra trimestern, har en stark association med trisomi 21 och bör föranleda erbjudande om invasiv provtagning för kromosomavvikelser.

GRADE evidens ⊕⊕○○

Stark rekommendation

Ekogent hjärtfokus

Ekogent hjärtfokus definieras som ett eller flera fokus i området av papillarmuskeln i en eller båda hjärtkamrarna med samma eller högre ekotäthet som närliggande ben [26]. Ekogent hjärtfokus utgörs troligen av en mikrokalcifiering av papillarmuskulaturen.

Vid litteratursökningen identifierades två metaanalyser varav en studerade enbart ekogena hjärtfokus [44] medan den andra omfattade alla våra utvalda markörer [41]. Tretton originalarbeten (10 observations- och 3 fallstudier), utöver de i metaanalyserna, uppfyllde angivna kriterier.

Förekomsten av ekogent hjärtfokus varierade mellan 1,6–7,4 procent, i studierna med oselektad population mellan 2,9–5,8 procent [26,36, 74]. Prevalensen av ekogent hjärtfokus hos foster är rapporterat oförändrat oavsett moderns ålder [25].

Mer än 75 procent av ekogena hjärtfokus är lokaliserade i vänster kammare [14]. Vid biventrikulär-, multipel- eller högersidig lokalisering har en högre risk för

kromosomavvikelse jämfört med singel fokus i vänster kammare rapporterats [50]. Ekogent hjärtfokus kan kvarstå genom hela graviditeten.

Association med kromosomavvikelse

Ekogent hjärtfokus, isolerat

Vid isolerat ekogent hjärtfokus varierar sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom mellan 0–22 procent. I lågrisk/oselekerad population är sensitiviteten generellt lägre än i högriskpopulation. Specificiteten är i alla undersökningar hög (96–97 procent). LR+ i oselekerad population 2,5 med icke signifikant konfidensintervall (95%CI).

LR+ i högriskpopulation varierade mellan 1,4–6,3. Signifikanta konfidensintervall förelåg i Bradley 2005 [36] (2,6 (1,7–3,8)), Aagard Tillery 2009 [75] 6,3 (4,1–9,8), [74] 2,0 (1,2–3,3) samt metaanalyserna Smith-Bindman 2,8 (1,5–5,5) [41] och Sotiriadis 5,1 (3,4–7,6) [44].

Trisomi 18 och övriga kromosomavvikelser är mindre studerade men förekommer nästan uteslutande vid fynd av fler än en ultraljudsmarkör och strukturella avvikelser [23,32,37].

Ekogent hjärtfokus, kombinerat

Vid kombinerade markörer varierar sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom mellan 15,6–37 procent. Specificiteten är i alla undersökningar hög (94–97 procent). LR+ varierar mellan 3,3–10 [13,36,41,44,49, 76].

Arbeten som studerat upptäckt av kromosomavvikelser generellt, dvs inklusive Downs syndrom, har rapporterat liknande resultat. Sensitivitet 13–20 procent, specificitet på 96–97 procent [43,49].

Association med icke-kromosomala avvikelser

Det finns ingen säkerställd association mellan hjärtfokus och kongenital hjärtsjukdom eller andra icke-kromosomala avvikelser [47,53,57] även om en diastolisk funktionspåverkan har föreslagits [17].

En etnisk variation har beskrivits med ekogent hjärtfokus mer vanligt förekommande hos asiater än vita [39].

Slutsats och rekommendation ekogent hjärtfokus

Ekogent hjärtfokus förekommer i 2,9-5,8 procent i en oselekerad population. I högriskpopulation är isolerat hjärtfokus svagt associerat med Downs syndrom, LR+ 2,8–6,3. Denna association är inte tydligt visad i oselekerad/låg riskpopulation. I kombination med andra markörer eller strukturella avvikelser ses en ökad risk för Downs syndrom samt övrig kromosomavvikelse.

Isolerat ekogent hjärtfokus har en svag association med trisomi 21 men bör ej föranleda erbjudande om invasiv provtagning för kromosomavvikelse.

GRADE evidens ⊕⊕○○

Stark rekommendation

Hyperekogen tarm

Hyperekogen tarm definieras som tarm med samma eller högre ekotäthet som närliggande ben t.ex. bäckenben[21]. Observera att vissa moderna ultraljudsmaskiner med harmonic imaging kan skapa falskt positiv hyperekogen tarm.

En metaanalys identifierades som studerade hyperekogen tarm [41]. Femton originalarbeten (12 kohort studier och 3 fallstudier) uppfyllde angivna kriterier.

Förekomsten av hyperekogen tarm varierar mellan 0,2-3,8 procent. En studie med oselekerad population rapporterar 1,6 procent [36].

Association med kromosomavvikelse

Hyperekogen tarm, isolerad

Isolerad hyperekogen tarm är studerad i sju (med två fall-kontroll studier) originalarbeten [13,33,56,60-63] samt metaanalysen [41]. I ytterligare en artikel har alla utom två foster isolerade markörer [56]. För foster med isolerad hyperekogen tarm varierar sensitiviteten för Downs syndrom mellan 0-17 procent. Specificiteten är hög 98–99,8 procent. LR+ har en

median på 7,7 och varierar mellan 1,8-38,6. Fem studier har angivit signifikanta ”likelihood-kvoter” (LR+). Alla studier på isolerad hyperekogen tarm är gjorda på högriskpopulationer. I en studie med 680 fall av hyperekogen tarm hade 17 foster Downs syndrom [40]. Studien är inte med i sammanställningen då den saknade kontrollgrupp och endast beskriver fall med Downs syndrom.

Hyperekogen tarm, kombinerad

Då hyperekogen tarm är kombinerad med andra markörer eller strukturella avvikelser är sensitiviteten för Downs syndrom och övriga kromosomavvikelser 0,8–22,5 procent. Specificiteten varierar mellan 96,5-100 procent. LR+ har en median på 9,6 och varierar mellan 6,9-28.

Association med icke-kromosomala avvikelser

Hyperekogen tarm är associerad med ett flertal icke-kromosomala avvikelser. Cystisk fibros förekommer oftare hos foster med hyperekogen tarm [11]. Association med kongenital infektion har också beskrivits (CMV, herpes, parvovirus, rubella, varicella och toxoplasma) [46]. Intraamniotisk blödning [46], kongenital malformation av gastrointestinalkanalerna [30] har också beskrivits som orsak till hyperekogen tarm. Det finns även rapporter om tillväxthämning och ökad förekomst av intrauterin fetal död [46, (86= 65)]

Slutsats och rekommendation hyperekogen tarm

Hyperekogen tarm förekommer i cirka 1 procent.

Sensitiviteten för isolerad hyperekogen tarm är låg median 4% (spridning 3-17%) med en hög specificitet 98-99,8%. Det finns en signifikant association mellan isolerad hyperekogen tarm och Downs syndrom med LR+ 7,7 i högriskpopulation. Kombinerad med andra markörer/strukturella avvikelser är sensitiviteten högre 14,3(0,8–22,5)% och LR+ 9,6, vilket också speglar en signifikant association med Downs syndrom. Dock är konfidensintervallen för LR+ breda eller mycket breda i samtliga studier.

Isolerad hyperekogen tarm har en svag association med trisomi 21 men bör ej föranleda erbjudande om invasiv provtagning för kromosomavvikelser pga denna association.

GRADE evidens ⊕○○○

Svag rekommendation

Vidgade njurbäcken

Vidgade njurbäcken har i de inkluderade studierna definierats som ett ekofattigt område i njurbäcken som mäter ≥ 4 mm när mätningen görs anterioposteriort [21]. Även def. ≥ 3 mm används Nyberg [33, 75]. Om studierna är baserade på ensidigt eller dubbelsidigt måttligt vidgat njurbäcken är i många fall oklart.

Vidgat njurbäcken är vanligare hos pojkfoster [16,48].

En metaanalys identifierades som studerade vidgade njurbäcken [41]. Sexton originalarbeten (13 kohortstudier, 3 fall-kontroll studier) uppfyllde angivna kriterier.

Förekomsten av vidgade njurbäcken varierar mellan 1,0 - 4,9 procent.

Association med kromosomavvikelse

Vidgade njurbäcken, isolerat

Vid vidgade njurbäcken isolerat är sensitiviteten 2–9 procent och specificiteten 98–99 procent för Downs syndrom. LR+ varierade mellan 1,5 - 17, median 2,4, endast vissa med signifikanta 95 % konfidensintervall. En studie med högrisk population rapporterade LR+ 17 (5,9-50 95% KI) [63]. Studien av Coco och Jeanty på lågriskpopulation har mycket låg prevalens (0,09 procent) av Downs syndrom [16]. Övriga studier är gjorda på högriskpopulationer.

Vidgade njurbäcken, kombinerat

Då vidgade njurbäcken uppträder som kombinerad markör varierar sensitiviteten för Downs syndrom mellan 0 och 21 procent. Specificiteten är hela tiden hög, 97–99 procent. Huvudsakligen högriskpopulationer är undersökta. LR+ varierar i dessa mellan 1,2–19,2, median 7. I två studier med lågrisk/oselektad population är LR+ 9,3 (95% KI 6,2–15,2) [36] respektive 19,2 (2,9–126) [16].

Association med icke-kromosomala avvikelser

Vidgat njurbäcken är associerat med kongenital hydronefros och andra urinvägsavvikelser [4]

Slutsats och rekommendation vidgat njurbäcken

Vidgat njurbäcken förekommer i cirka 2 procent.

Vid förekomst av isolerad markör har varken metaanalysen [41] eller övriga studier visat en association med kromosomavvikelse. Gäller både lågrisk- och högriskpopulationer. En signifikant association med Down syndrom ses vid kombinerade markörer i oselektade lågriskpopulationer. Dock har dessa studier mycket breda konfidensintervall [16,36] som gör resultaten opålitliga

Isolerat vidgat njurbäcken har en svag association med trisomi 21 men bör ej föranleda erbjudande om invasiv provtagning för kromosomavvikelse.

GRADE evidens ⊕○○○

Stark rekommendation

Njurbäcken ≥ 7 mm bör leda till handläggning av fostermedicinskt kompetent läkare.

Kort lårben

Kort lårben definieras som ett lårbensbensmått som är $<0,9$ av det förväntade lårbensmättet beräknat från biparietaldiametern [9,31]. Det föreligger skillnader mellan olika studier både vad gäller de formler som används och mätteknik.

En metaanalys identifierades som studerade kort lårben [41]. Nio originalarbeten uppfyllde angivna kriterier.

Beroende på vilken beräkningsformel som används, Nyberg och medarbetare [31] eller Benacerraf och medarbetare [9], varierade förekomsten av kort lårben i studierna mellan 0,4–31 procent.

Association med kromosomavvikelse

Kort lårben, isolerat

Vid kort lårben är sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom mellan 4,3–16 procent med en specificitet på 96 procent i högriskpopulation. I studien av Viora och medarbetare noteras en högre sensitivitet (30 procent) men en lägre specificitet (90 procent), av 33 foster hade alla utom 2 isolerade markörer [56]. LR+ (95% KI) för Downs syndrom är 1,2 (0,51–2,7) [13], 1,5

(0,8–2,8) [33], 2,7 (1,2–6,0) metaanalysen [41] samt 2,9 (1,4–5,5) [56]. I två artiklar där regressionsanalys har använts visar jämförelsen mellan observerad och förväntad lårbenslängd ingen signifikant skillnad mellan foster med Downs syndrom och kromosomt normala foster [42,52].

Kort lårben, kombinerat

Vid kombinerade markörer varierar sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom mellan 14–54 procent i högriskpopulation. LR+ är 10,1 (7,1–14,3) [13]. Endast en studie är gjord på oselektad population med en sensitivitet på 63 procent och en specificitet på 85 procent, LR+ 4,2 (3,4–5,1) [36].

Association med icke kromosomala avvikelser

Kort lårbenen kan vara associerat med skelettdysplasier och tillväxthämning [34].

Slutsats och rekommendation kort lårben

Beroende på vilken beräkningsformel som används, Nyberg och medarbetare [31] eller Benacerraf och medarbetare [9] varierade förekomsten av kort lårben i studierna mellan 0,4–31 procent.

Sensitiviteten för isolerat kort lårben varierar i de flesta studier mellan 4,3–16 procent med en specificitet på 96 procent för upptäckt av Downs syndrom. Det finns en trolig svag association mellan kort lårben och Downs syndrom (signifikant LR+ 2,7 i metaanalysen) [41]. Två studier där regressionsanalys används hävdar en statistisk otillräcklig skillnad mellan foster med Downs syndrom och kromosomt normala foster [42,52].

Isolerat kort lårben hos foster, vid ultraljudsundersökning i andra trimestern, har en svag association med trisomi 21 men bör ej föranleda erbjudande om invasiv provtagning för kromosomavvikelser.

GRADE evidens ⊕⊕⊕○

Stark rekommendation.

Kommentar – riskberäkning för kromosomavvikelse baserat på ultraljudsmarkörer

Vid beräkning av risk för kromosomavvikelse måste hänsyn till kvinnans ålder tas då risken för vissa kromosomavvikelser, t ex Downs syndrom, ökar med åldern. Hänsyn måste också tas till eventuell ökad risk vid serumscreening eller andra riskfaktorer. Riskkorrigering med

användande av Bayesisk statistik används i klinisk medicin [2]. Principen är att då grundrisken för sjukdomen är känd kan en ny risk beräknas efter det att ett eller flera test använts, tex nackupplarning i första trimestern och serumscreening. Detta görs genom att till grundrisken multiplicera den eller de LR som fås efter varje test. Förutsättningen är att de variabler som ingår är oberoende. Detta används av bl a Nicolaides [29] och Nyberg och medarbetare [33]. Då flera markörer förekommer hos samma foster ökar risken för kromosomavvikelse, t ex ökar risken för Downs syndrom vid fynd av en markör från LR+ 1,9–2,0 [33], till två markörer LR+ 6,2–9,7 [13,33]. Risken stiger ytterligare vid tre markörer LR+ 80–115 [13,33]. Emellertid varierar ”likelihood-kvot” beroende på vilken typ av ultraljudsmarkör som förekommer, t ex anges ett högre LR+ för tjockt nackskinn än för vidgade njurbäcken. När olika ultraljudsmarkörer används för att beräkna risken för kromosomavvikelse är det av vikt att studien är gjord på den typ av population som den är tänkt att användas på. I en högriskpopulation görs ofta en mer noggrann ultraljudsundersökning jämfört med en screenad lågriskpopulation. ”Likelihood-kvot” för en enskild ultraljudsmarkör i andra trimestern kommer att vara olika beroende på om en undersökning i första trimestern med nackupplarning samt serumscreening utförts eller inte. Prevalensen av Downs syndrom i andra trimestern kommer att vara olika i dessa två populationer. Det finns således en osäkerhet att använda sig av riskkalkylering baserad på ”likelihood-kvot” i olika populationer.

Benacerraf och medarbetare använder sig av ett poängsystem där olika markörer inklusive ålder tilldelas olika poäng som adderas för att få en riskbedömning [12]. Att variablerna ej är oberoende och att multivariabel regressionsanalys därför bör användas för att beräkna risken hävdas bl a av Schluter och medarbetare [36].

Det har också visats att risken minskar då ingen markör förekommer, LR– 0,2–0,36 [13,33,43,55,58]. Att använda sig av riskreducering för kromosomavvikelse vid avsaknad av markör har använts i högriskpopulationer i studier och vid olika fostermedicinska centra men är ännu inte tillräckligt utvärderad för klinisk rutinmässig användning eller i lågriskpopulation [19,54,58].

Ultraljudsmarkörers association med kromosomavvikelse är huvudsakligen utvärderad i forskningsstrukturerade studier och varierar med studiedesign samt studerad population. Det finns således en osäkerhet att använda sig av förekomst av ultraljudsmarkörer eller eventuellt

avsaknad av markör som screeningmetod för bedömning av association med kromosomavvikelse.

Övriga ultraljudsmarkörer

Utöver de inkluderade ultraljudsmarkörerna finns ett stort antal möjliga ultraljudsmarkörer för kromosomala avvikelser rapporterat. Vi har valt att inte ta med de markörer som inte är acceptabelt utvärderade och det stora flertalet kräver en så avancerad undersökningsteknik att de är svåra att använda som screeningmetod. Framtiden kan utvisa nya användbara markörer.

Andra möjliga ultraljudsmarkörer är:

Kort överarmsben, en navelsträngsartär (singel umbilical artery, SUA), ökad bäckenbensvinkel ("iliac angle"), brachycephaly, "sandal gap", öronlängd, clinodactyli, vissa strukturella avvikelser i bakre skullgropen, vidgade laterala hjärnventriklar, cisterna magna samt vissa hjärtavvikelser m fl.

Outredda områden

Användandet av ultraljudsmarkörer för riskbedömning av kromosomavvikelser i andra trimestern är inte fullständigt utvärderat som screeningmetod liksom dess samhällsmässiga effekter som t ex tydligt klarlagda ekonomiska effekter, hantering av oro, det reella utfallet av antal födda barn med eller utan kromosomavvikelser pga missfall efter invasiv provtagning, avbrytande av graviditeter.

Tabell 3.1.4.1 Ultraljudsmarkörers association med kromosomala (Downs syndrom och trisomi 18) och icke-kromosomala avvikelser hos foster i andra trimestern, sammanvägning av rapporterade "likelihood-kvoter" i granskade studier.

Ultraljudsmarkör (isolerad)	LR+		
	Downs syndrom	Trisomi 18	Icke-kromosomal avvikelse
Plexus koroideuscysta		7-14 *	
Tjockt nackskinn	17		Medfödda hjärtfel
Ekogent hjärtfokus	3-5		
Hyperekogen tarm	8		Cystisk fibros Infektion Gastrointestinala anomalier
Vidgade njurbäcken			Hydronefros
Kort eller avsaknat näsben	15-40		
Kort lårben	3		Skelettdysplasier Tillväxthämning

Angivna LR+ (positiv "likelihood-kvot") har signifikant 95 procent konfidensintervall.

Downs syndrom påvisas inte associerat med plexus koroideuscysta samt vidgat njurbäcken.

* Oklar LR+ plexus koroidues association med trisomi 18, moderna studier har inte kunna bekräfta signifikanta LR+.

Tabell 3.1.4.2 Ultraljudsmarkörer ("softmarkers") i andra trimestern. Ekogent hjärtfokus.

Författare År Referens Land	Studietyp och tidsperiod	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %	Isolerat ekogent hjärtfokus Downs syndrom			Kombinerat ekogent hjärtfokus Downs syndrom			Bevisvärde Studiekvalitet Kommentarer
			Typ Antal	Moderns ålder Graviditetsv ecka (medel ± SD eller range)			Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95%	Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95%	
Aagaard- Tillery ref 2 2009 USA	Kohort Prospektiv	Om genetiskt sonogram har effekt att upptäcka DS i 2a trimestern hos redan kromosomscre enade gravida	7 842	30,6 ± 6,1 v 15-23	4,6	0,75 59/7842			6,3 (4,1- 9,8)				Låg studiekvalitet Låg relevans svenska förhållande. Oklart om isol markör. Intervention vid sonogram i 2a trim Prescreenade med KUB v 11-13 och Quadrupel v 15-18
Anderson 2003 [3] Nya Zeeland	Fallstudie Retrospektiv 1997–1999	Bedöma association mellan isolerat ekogent hjärtfokus och DS	Oselekterad 149/ 9 167	18–34 v 16–24	1,8	0,3			EK				Lågt Av författarna angiven som prospektiv. Några hade gjort

													serumscreening och NT innan ultraljudet. Oklar resultatdel. Ej tydligt definition av ekogent hjärtfokus. Alla DS ej ultraljudsundersökta. Relevant för svenska förhållanden
Lamont 2004 [26] Storbritannien	Kohort Retrospektiv 1997–1999	Bedöma association mellan isolerat ekogent hjärtfokus och DS	Oselekerad 10 769	29,6 ± 5,2 v 16–24	2,9	0,1	7,97		2,5 (0,4–16)				Högt Oselekerad population utan tidigt ultraljud eller serumscreening. Relevant för svenska förhållanden
Wax 2000 [49] USA	Kohort Prospektiv 1997–1999	Bedöma vilka ultraljudsmarkörer som oberoende är associerade med kromosomavvikelse	Högrisk 789	35,9 v 14–24	3,5	0,8				29	97	10	Lågt Högriskgrupp. Ej isolerade markörer. Relevant för svenska förhållanden
Bromley 2002	Fall-kontroll Prospektiv	Bedöma risken för DS hos	Högrisk	36	DS: 38/111	164/820	5,4	96	1,4 (0,6–4,3)	34	96	8 (4,8–13)	Medelhögt

[13] USA	1990–2000	foster med ultraljudsmarkörer	DS: 164 K: 656	v 16,4 (15–20)	K: 19/444								Högriskpopulation. Studien är gjord i omgångar över en 10-årsperiod. Relevant för svenska förhållanden
Schluter 2005 [36] Australien	Kohort Prospektiv 1993–2002	Bedöma association mellan ultraljudsmarkörer (justerade för interagerande förhållanden) och DS i en screenad population	Oselekerad 16 964 varav 73 DS	31,9 ± 4,7 v 15–22	5,8	0,4				37	94	6,6** (4,5–9,1)	Medelhögt Oselekerad population där dock många senare exkluderas pga hög risk. 20% hade gjort nackupplarmningsmätning i första trimestern. Till skillnad mot många andra arbeten baseras resultat på en modell med multivariat analys. Relevant för svenska förhållanden
Bradley 36 2005 USA	Kohort Prospektiv	Att värdera association mellan ekogent hjärtfokus och avvikande karyotyp	Blandad (36% > 35 år) 176 med markör av 10875	31,8 v 14–26 (medel 19,1)	1,6 1,3 isolerad	Framgår ej	0,6 1/141 med isolerad markör	-	2,55 (1,7–3,8)				Låg studiekvalitet. Rel stor pop. Refered patienter således även högrisk. Totalantalet Downs syndrom saknas.

Smith-Bindman 2001 [41] USA	Metaanalys. Medline och sökning via litteraturförteckning. 1980–1999 32 prospektiva, 24 fallkontroll	Bedöma tillförlitligheten med ultraljud i andra trimestern för att upptäcka DS	Högrisk (88%, 49 studier) Friska: 130 365 DS:1 930	34 Andra trimestern	7,4	1,5 (6% i fallkontroll, 1% i prospektiva)	11	96	2,8 (1,5–5,5)	20	95	4	Medelhögt Stor metaanalys men högriskgrupp huvudsakligen. En studie, som stod för en stor del av alla rapporterade friska, utgår från ett missbildningsregister där rapporteringstveksamheter kan förekomma. Relevant för svenska förhållanden
Sotiriadis 2003 [44] USA/Grekland	Metaanalys. Medline, EmBase och sökning via litteraturförteckning. 1985–2002 7 prospektiva, 3 retrospektiva, 2 fallkontroll (retrospektiva)	Utvärdera den diagnostiska potentialen för att finna DS vid ultraljudsfynd av ekogena hjärtfokus	7 högrisk 1 lågrisk 4 oselekterad 51 831 varav 333 DS	29–35 v 14–25 (1 studie 11–15, medel 13)	–	0,04–2	22	96	5,1 (3,4–7,6)	26	96	7	Medelhögt I 4 studier var första trimesterultraljud gjort och i 3 var detta basen för amniocentes. Oklara data, t ex hur många var screenade, aborterade. Stor variation prevalens DS Relevant för svenska förhållanden
Bottalico	Kohort	Effekt av	Blandad 660	-	35/660=	12/660	-	-	-	15,6	95,2	3,3 (tot	Låg studiekvalitet

2009 USA	Retrospektiv	genetiskt sonogram för att upptäcka kromosomavvikelser	Hög=581 Låg=79	V 15-22	5,3	1,8%	Kan inte utläsa					pop) 7,0 (andra krom av. än tr 21 borttagna	Låg relevans för svenska förhållanden Prescreenad pop.
Ouzounian 129 2007 USA	Fall studie (alla med markör) 1998-2004 Prospektiv insamling med retrospektiv analys	Är invasiv provtagning adekvat vid EIF?	240 av 515 med EIF el CPC (18% caucasian)	29,4 ± 3,2 v19,3 ± 0,7	-	0,1 %	0						Låg studiekvalitet Fallstudie med markör Prescreenad pop. EIF ej indik för amnio i lågrisk
Boaz Weisz 2007 UK, London	Retrospektiv kohort	Förekomst och signifikans av EIF efter intergrerat (KUB + quadruple test)	2332. blandat men alla prescreenade	3,2, (15-47) v 16,9 ± 1,4 högrisk 19,7±1,3 lågrisk	4,6%	12/2332= 0,5 10 högrisk 2 lågrisk			3,7 lågrisk 4,4 högrisk (vid 1/250 3,8 r 3,3)			5.57 (1.95-12.17)	Medelhög kval då retrosp och inte riktigt användbar på svenska förhållanden. Prescreenad. Alla risk >150 uljud /amnio, <150 scan v 20. -Högrisk ska inte ändras om ingen markör och lågrisk med markör inte erbjudas provtagning
Vergani 2008 US	Prospektiv Kohort 2001-05 validering av mat modell 06-07	Signifikans av markör i högrisk baserat på ålder (35 år)	1153 Högrisk (35 år) Inga prescreenade	37.5 ±2.1 16,8±1,1		2,1% 24 st			2,6 (0,4-18,8)	1/24 down			Medelhög men mat modell och svår att se isolerad - mindre aktuell svenska förh med log regression. 'Genetic sonogram

													har en plats'. LR+ från Agathokleous
Shanks 2009 US	Retrospektiv kohort 90-2006, 16 år!		2223 EIF hos 62111	30 ± 6.5 19.4 ± 1.9	3,6%	0,4%	6,4	96,8	2,0 (1,2- 3,3)	15,6	96,4	4,4 (3,2- 6,0)	Låg-medehög kval, stor kohort. Lång studietid. <35 ej sign LR (1,7)
Huang	Kohort Prospektiv												

DS = Downs syndrom; EK =Ej kalkylerbart; K = Kontroller

** LR+ samt 95% KI uträknat för denna rapport och inte av författarna

Förslag till r

Tabell 3.1.4.3 Ultraljudsmarkörer/"softmarkers" i andra trimestern. Plexus koroideuscysta – trisomi 18.

Författare År Referens Land	Studietyp och tidsperiod	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens trisomi 18 %	Isolerad plexus koroideuscysta trisomi 18			Kombinerad plexus koroideuscysta trisomi 18			Bevisvärde Studiekvalitet Kommentarer
			Typ Antal	Moderns ålder Graviditets vecka (medel ± SD eller range)			Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95%	Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95%	
Bottalico 2009 USA	Kohort Retrospektiv	Effekt av genetiskt sonogram för att upptäcka kromosomavvi kelser	Blandad 660 Hög=581 Låg=79	- V 15-22	55/660= 8,3	7	0			Framgår ej			Låg studiekvalitet Låg relevans för svenska förhållanden Prescreenad pop.
Ouzounian 129 2007 USA	Fall studie? 1998-2004	Invasiv provtagning adekvat vid PKC	275 med PKC	29,4 ± 3,2 v19,3 ± 0,7		0	-						Låg studiekvalitet Fallstudie med markör Prescreenad pop.

Cheng 55 2006 Taiwan	Kohort Retrospektiv 1999-2004	Att bestämma association mellan plexus koroideuscysta och trisomi 18 mellan hög- och lågriskgrupp baserat på NT	Oselekerad N=7795 (Trisomi 18=10)	29,8 år V 16-22	1,3	0,13	0 (Inget fall av trisomi 18 vid isolerad PKC)	-	30	99	24,6	Medelhög-låg studiekvalitet Prescreenad pop. Relevant för S förhållanden med. oselekerad population men undersökningsbias pga känd NT vid ultraljudsundersökning en. Graviditet med isolerade pkc behöver ej karyotypas om NT<3mm i första trimestern. (Fanns inga tri 18 i gruppen >3mm heller vid enbart isolerade PKC)
Bahado-Singh 2003 [5] USA	Fall-kontroll 1994-1998	Via matematisk modell utvärdera ultraljudsmark örers prediktion av trisomi 18	Högrisk K: 1 167 Trisomi 18: 47	36 ± 5 hos både trisomi 18 och kontroll. K: 16,5 ± 1.5 Trisomi 18 v 17,9 ± 1,6 (14-24)	-	47/1 214			36	96	8,6 (5,4-13,8)	Medelhögt Högriskpopulation. Försök till matchning, dvs ganska bra fall- kontroll. Lite svårförstålig statistik med area och olika modellberäkningar. Viss skillnad mellan

												grupperna när ultraljudet utförs. All data presenteras ej inkl svårt att bedöma effekt av isolerade fynd. Delvis relevant för svenska förhållanden
Devore 2000 [20] USA	Fall-kontroll 1990-1999	1. Identifiera ultraljudsmarkörer associerade trisomi 18. 2. Identifiera markörer som kan användas av läkare med olika kompetens. 3. Skapa data som möjliggör beräkning av kvinnans individuella risk för trisomi 18 vid ultraljud i andra trimestern	Högrisk K: 2 000 Trisomi 18: 30	? v 17,5 ± 1 v 5 d (14-23)	-	30/2 030			53,3	97,2	19** (10,2-33,0)	Medelhögt Regressionsanalys används vilket tar hänsyn till varje markörs separata effekt. Detta försvårar dock möjlighet till jämförelse med studier med andra analysätt. Delvis relevant för svenska förhållanden
Yoder	Metaanalys	Utvärdera	Oklart	Oklart	0,5				13,8			Lågt

1999 USA [59]	Medline 1987–1997 13 prospektiva	riskerna för trisomi 18 vid fynd av isolerad plexus koroideuscysta i andra trimestern	Varierar troligen från oselekterad till högrisk. 246 545	Andra trimestern					(7,7–25,1)				Oklart definierade studiegrupper. Delvis relevant för svenska förhållanden
Demasio 2002 USA [18]	Metaanalys Medline 1990–2000 8 prospektiva	Incidensen av trisomi 18 hos kvinnor under 35 år vid förekomst av plexus koroiduscysta	Lågrisk 106 725	<35 v 14–24 (en studie v 13–24, en 14–26)	1,2	0,02	0		EK				Lågt Svårt att mer i detalj bedöma de inkluderade studierna. Stort material. Verkar ha en bra selektion av lågrisk. Man tror sig ha minskat studiedesignsbias genom att bara välja prospektiva studier. Delvis relevant för svenska förhållanden

DS = Downs syndrom; EK = Ej kalkylerbart; K = Kontroller

** LR+ samt 95 % KI uträknat för denna rapport och inte av författarna

Tabell 3.1.4.4 Ultraljudsmarkörer/”softmarkers” i andra trimestern. Plexus koroideuscysta – Downs syndrom

Författare År Referens Land	Studietyp och tidsperiod	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %	Isolerad plexus koroideuscysta Downs syndrom			Kombinerad plexus koroideuscysta Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
			Typ Antal	Moderns ålder Graviditets- vecka (medel ± SD eller range)			Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95%	Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95%	
Bottalico 2009 USA	Kohort Retrospektiv	Effekt av genetiskt sonogram för att upptäcka kromosomavvi kelser	Blandad 660 Hög=581 Låg=79	- V 15-22	55/660= 8,3	12/660= 1,8			OR 1,0 (0,13- 7,95)				Låg studiekvalitet Låg relevans för svenska förhållanden. Prescreenad pop. Ej angivna fall för att möjliggöra kontrollräkning
Viora 2001 [56] Italien	Kohort Prospektiv 1996–1999	Att utvärdera prevalensen av ultraljudsmark örer både hos foster med DS och normala foster utan malformationer	Högrisk 2 102 varav 33 DS	v 15–19	1,7	1,6	3,0	98,3	1,8** (0,0–18,2)				Lågt Högrisk. Relevant för svenska förhållanden

Wax 2000 [49] USA	Kohort Prospektiv 1997–1999	Bedöma vilka ultraljudsmark örer som oberoende är associerade med kromosomavvi kelse	Högrisk 789	35,9 v 14–24	3,0	0,8				–	–	–	Lågt Högriskgrupp. Ej isolerad markör. Relevant för svenska förhållanden
Winter 2000 [54] USA	Kohort Prospektiv ?	Att jämföra ultraljudsmark örer för prenatal upptäckt av DS	Högrisk 3 303	35,1 ± 5,1 (13–47,4) v 17,1 ± 1,8 (14–24)	7,1	1,6				5,7	93,0	0,8** (0,1–2,3)	Lågt Relevant för svenska förhållanden bortsett från att studien baseras på amerikanska riskscoringssystem
Devore 2000 [21] USA	Fall–kontroll 1990–1999	1. Identifiera ultraljudsmark örer associerade med DS 2. Identifiera markörer som kan användas av läkare med olika kompetens	Högrisk K: 2 000 DS: 80	– v 18 ± 1 v 5 d (15–25)	59/2 080	80/2 080	0			3,8	97,2	1,4** (0,4–4,4)	Medelhögt Regressionsanalys används vilket tar hänsyn till varje markörs separata effekt. Detta försvarar dock möjlighet till jämförelse med studier med andra

		3. Skapa data som möjliggör beräkning av kvinnans individuella risk för DS										analyssätt. Relevant för svenska förhållanden
Rosen 2002 [35] Israel	Kohort Prospektiv 1995–1997	Bedöma tillförlitligheten för att upptäcka DS med trippeltest samt ultraljud hos kvinnor som genomgår amniocentes pga ålder (≥ 35 år)	Högrisk 1 006	≥ 35 v 16–18	2,4	1,5			0		EK	Medelhögt Högrisk baserad på ålder ≥ 35 år. Relevant för svenska förhållanden, framför allt om man använder sig av trippeltest
Sohl 1999 [43] USA	Kohort Prospektiv 1995–97	Att bedöma värdet av ultraljudsmarkörer för att förutsäga signifikanta kromosomavvikelser	Högrisk 2 743	$34,6 \pm 5,2$ v $17,3 \pm 2,5$ (14–25)		2,0			5,5	96,2	1,4** (0,2–5,3)	Lågt Högriskgrupp. Relevant för svenska förhållanden

Yoder 1999 [59] USA	Metaanalys Medline 1987–1997 13 prospektiva	Bedöma risken för trisomi 18 och 21 vid fynd av isolerad plexus koroideuscysta i andra trimestern	Oklart Varierar troligen från oselekterad till högrisk 246 545	Oklart Andra trimestern	0,5				1,9 (0,8–4,5)				Lågt Oklart definierade studiegrupper. Relevant för svenska förhållanden
Smith- Bindman 2001 [41] USA	Metaanalys. Medline och sökning via litteraturförtec kning. 1980–1999 32 prospektiva 24 fall- kontroll	Bedöma tillförlitlighete n med ultraljud i andra trimestern för att upptäcka DS	Högrisk (88%, 49 studier) Friska: 130 365 DS: 1 930	34 Andra trimestern	1,3	1,5 (6% i fall- kontroll, 1% i prospektiv a)	1	99	1,0 (0,1–9,4)	2–11*	98–99*	1–11*	Medelhögt Stor metaanalys men högriskgrupp huvudsakligen. En studie, som stod för en stor del av alla rapporterade friska, utgår från ett missbildningsregi ster där rapporteringstveks amheter kan förekomma. Relevant för svenska förhållanden

DS = Downs syndrom; EK= Ej kalkylerbart; K = Kontroller

* Studier med ultraljudsmarkör kombinerad med annan markör/strukturella avvikelser respektive studier där det inte framgår om isolerad eller kombinerad markör; ** LR+ samt 95% KI uträknat för denna rapport och inte av författarna.

Tabell 3.4.1.5 Ultraljudsmarkörer("softmarkers") i andra trimestern. Tjockt nackskinn, Thickened nuchal fold.

Författare År Referens Land	Studietyper och tidsperiod	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %	Isolerat tjockt nackskinn Downs syndrom			Kombinerat tjockt nackskinn Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
			Typ Antal	Moderns ålder Graviditets vecka (medel ± SD eller range)			Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95%	Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95%	
Locatelli 2000 [27] Italien/USA	Kohort Prospektiv 1990–1996	Att via studien föreslå en metod för riskberäkning av DS som tar hänsyn till gestations- och moderns ålder	Högrisk 809 varav 29 DS	38,4 ± 2,2 (24–47) v 16,9 ± 1,6 (14–22)	– (≥6 mm)	3,6				27,6	97,9	13,1	Lågt Högrisk. Oklart om associerade markörer. Strukturella avvikelse ej angivna. Studien är mest baserad på skillnader mellan mätt och förväntat än "cut off"

													Relevant för svenska förhållanden
Nyberg 2001 [33] USA	Fall-kontroll Fall 1990– 1999. Kontroll 1996–1999	Bedöma association mellan ultraljudsmarkörer och DS	Högrisk DS: 186 K: 8 728	DS: 32,4 ($\pm 5,5$). K: 36,3 ($\pm 4,9$). v 14–20			5,8	99	11 (5–22)	23	99	61	Medelhögt Lite skillnad i undersökningstillfälle i grupperna (1990–1999 vs 1996–1999) och äldre kvinnor i gruppen med DS. Relevant för svenska förhållanden
De Vore 2000 [21] USA	Fall-kontroll 1990–1999	1. Identifiera ultraljudsmarkörer som predikterar DS. 2. Identifiera markörer som kan användas av läkare med olika kompetens. 3. Ge data som möjliggör för klinikern att beräkna	Högrisk DS: 80 K: 2 000	– v 18 ± 1 v 5 d (15–25)	38/2 080	80/2 000	5			28,8	99,2	53,4 (26–108)	Medelhögt Regressionsanalys används vilket tar hänsyn till varje markörers separata effekt. Detta försvårar dock möjlighet till jämförelse med studier med andra analyssätt. Relevant för svenska

		kvinnans individuella risk för DS											förhållanden
Viora 2001 [56] Italien	Kohort Prospektiv 1996–1999	Att utvärdera prevalensen av ultraljudsmarkörer både hos foster med DS och normala foster utan malformationer	Högrisk 2 102 varav 33 DS	– v 15–19	0,5	1,6	9,0	99,6	23,5** (1,6–191)				Lågt Högrisk. Relevant för svenska förhållanden
Schluter 2005 [36] Australien	Kohort Prospektiv 1993–2002	Bedöma association mellan ultraljudsmarkörer (justerade för interagerande förhållanden) och DS i en screenad population	Oselekerad 16 964 varav 73 DS	31,9 ± 4,7 v 15–22	1,0	0,4				32,9	99,2	39,1** (24,1–60,3)	Medelhögt Oselekerad population där dock många senare exkluderas pga hög risk. 20% hade gjort nackupplärningsmätning i första trimestern. Till skillnad mot många andra arbeten baseras resultat på en modell med multivariat analys

													Relevant för svenska förhållanden
Bromley 2002 [13] USA	Fall-kontroll Prospektiv 1990-2000	Att bedöma risken för DS hos foster med ultraljudsmarkörer	Högrisk DS: 164 K: 656	36 v 16,4 (15-20)	DS: 71/164 K: 3/656 (>6 mm)	164/820	3,7	100	EK	42,3	99,5	94,7 (30-297)	Medelhögt Högriskpopulation. Studien är gjord i omgångar över en 10-årsperiod Relevant för svenska förhållanden
Bahado-Singh 2002 [6] USA	Kohort 1995-2000	Att bestämma sensitiviteten för tidigt ultraljud (v 14-16) att upptäcka DS och att jämföra diagnostisk tillförlitlighet med senare ultraljud (v 16-24)	Högrisk v 16-24; 4 000 varav 86 DS	34,5 ± 4,9 v 16-24	- (≥6 mm)	2,1				25,4	99,0	25,4	Medelhögt Studie som jämför tidigt och sent ultraljud. Särskilt nackuppkklaringsmätning var bra i tidigt ultraljud. Vi vet inte här hur ofta det förekommer flera markörer samtidigt. Relevant för svenska

													förhållanden
Rosen 2002 [35] Israel	Kohort Prospektiv 1995–1997	Bedöma tillförlitlighet n för att upptäcka DS med trippeltest samt ultraljud hos kvinnor som genomgår amniocentes pga ålder (≥ 35 år)	Högrisk 1 006	≥ 35 v 16–18	9,9 (≥ 6 mm)	1,5				23	90,2	2,3	Medelhögt Högrisk baserad på ålder ≥ 35 år. Relevant för svenska förhållanden, framför allt om man använder sig av trippeltest
Winter 2000 [54] USA	Kohort Prospektiv ?	Att jämföra ultraljudsmark örer för prenatal upptäckt av DS	Högrisk 3 303	$35,1 \pm 5,1$ (13–47,4) v $17,1 \pm 1,8$ (14–24)	1,1	1,6				20,7	99,2	25,9	Lågt Relevant för svenska förhållanden bortsett från att studien baseras på amerikanska riskscoringssystem
Wax 2000 [49] USA	Kohort Prospektiv 1997–1999	Bedöma vilka ultraljudsmark örer som oberoende är associerade med kromosomavvi	Högrisk 789	35,9 v 14–24	0,1	0,8				–	–	–	Lågt Högriskgrupp. Ej isolerad markör. Relevant för svenska förhållanden

		kelse											
Smith-Bindman 2001 [41] USA	Metaanalys. Medline och sökning via litteraturförtec kning. 1980–1999 32 prospektiva. 24 fall– kontroll	Bedöma tillförlitlighet n med ultraljud i andra trimestern för att upptäcka DS	Högrisk (88%, 49 studier) Friska: 130 365 DS: 1 930	34 Andra trimestern	1,5	1,5 (6 % i fall– kontroll, 1% i prospektiv a)	4	99	17 (8–38)	26-36*	98–99*	18–26*	Medelhögt Stor metaanalys men högriskgrupp huvudsakligen. En studie, som stod för en stor del av alla rapporterade friska, utgår från ett missbildningsregi ster där rapporteringstvek samheter kan förekomma Relevant för svenska förhållanden
Aagaard-Tillery ref 2 2009 USA	Kohort Prospektiv	Om genetiskt sonogram har effekt att upptäcka DS i 2a trimestern hos redan kromosomscre	7 842	30,6 ± 6,1 v 15-23	0,5% tjockt nackskinn	0,75% 59/7842			49 (21-112)				Låg studiekvalitet Låg relevans svenska förhållande. Oklart om verkligen isolerad

		enade gravida										markör. Intervention vid sonogram i 2a trim Prescreenade med KUB v 11-13 och Quadrupel v 15-18
Bottalico 2009 USA	Kohort Retrospektiv	Effekt av genetiskt sonogram för att upptäcka kromosomavvikelser	Blandad 660 Hög=581 Låg=79	- V 15-22	8/660=1,2	12/660= 1,8%		13 (Varierar mellan studiegr mellan 13-83)				Låg studiekvalitet Låg relevans för svenska förhållanden. Extrem högrisk.
Weisz 2007 UK	Kohort Retrospektiv	Att evaluera incidensen och signifikansen av fetal anomali och softmarker efter Down screening med integrerad test	2332	V 11-14 V 15-22	49/2332= 2%	12/2332= 0,5%		12,6 (4,5-35)				Medelhög s.kval men låg relevans för svenska förhållanden. Vi använder ej integrerad test dvs v11 Nupp, PAPP-A. V15 hCG,AFP,AFP, estriol, inhibin Konklusion studien man skall

													inte avstå invasiv testning om högrisk även om inga markörer. Om lågrisk ingen indikation amniocentes om en markör, undantag tjockt nackskinn.
Vergani 2008 Italien	Kohort Prospektiv	Att prospektivt evaluera effektstorlekar av ultraljudsfynd i andra trimestern hos högrisk (>35 år)	1268 1129 som går att räkna på		24/1141= 2%	24/1153= 2%			24,3 (11,6- 51,0)				Medelhög > 35 år och softmarkers i andra trimestern ökar sannolikhet för DS. LR+ från Agathokleous

DS = Downs syndrom; EK = Ej kalkylerbart;; K = Kontroller

* Studier med ultraljudsmarkör kombinerad med annan markör/strukturella avvikelser respektive studier där det inte framgår om isolerad eller kombinerad markör.

** LR+ samt 95% KI uträknat för denna rapport och inte av författarna.

Tabell 3.4.1.6 Ultraljudsmarkörer /"softmarkers" i andra trimestern. Kort överarmsben

Författare År Referens Land	Studietyp och tidsperiod	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %	Isolerat kort lårben Downs syndrom			Kombinerat kort lårben Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
			Typ Antal	Moderns ålder Graviditets vecka (medel ± SD eller range)			Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95%	Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95%	
Viora 2001 [56] Italien	Kohort Prospektiv 1996–1999	Att utvärdera prevalensen av ultraljudsmark örer både hos foster med DS och normala foster utan malformationer	Högrisk 2 102 varav 33 DS	– v 15–19	12,7	1,6	27,3	87,5	2,2** (0,9–4,1)				Lågt Högrisk. Matematisk modell enligt Benacerraf (*b). Relevant för svenska förhållanden
Wax 2000 [49] USA	Kohort Prospektiv 1997–1999	Bedöma vilka ultraljudsmark örer som oberoende är associerade med kromosomavvi kelse	Högrisk 789	35,9 v 14–24	0,5	0,8				14	99	14	Lågt Högriskgrupp. Ej isolerad markör. Relevant för svenska förhållanden

Bahado-Singh 2002 [6] USA	Kohort 1995–2000	Att bestämma sensitiviteten för tidigt ultraljud (v 14–16) att upptäcka DS och att jämföra diagnostisk tillförlitlighet med senare ultraljud (v 16–24)	Högrisk v 16–24; 4 000 varav 86 DS	34,5 ± 4,9 v 16–24	–	2,1				25,4	95	5,1	Medelhögt Studie som jämför tidigt och sent ultraljud. Vi vet inte här hur ofta det förekommer flera markörer samtidigt. Relevant för svenska förhållanden
Bromley 2002 [13] USA	Fall–kontroll Prospektiv 1990–2000	Att bedöma risken för Down syndrom hos foster med ultraljudsmarkörer	Högrisk DS: 164 K: 656	36 v 16.4 (15–20)	DS: 73/150 K: 12/579	164/729	2	99,6	5,8 (0,98– 34,3)	48,7	97,9	23,5 (13,1– 42,1)	Medelhögt Högriskpopulation. Studien är gjord i omgångar över en 10-årsperiod. Relevant för svenska förhållanden
Winter 2000 [54] USA	Kohort Prospektiv ?	Att jämföra ultraljudsmarkörer för prenatal upptäckt av DS	Högrisk 3 303	35,1 ± 5,1 (13–47,4) v 17,1 ± 1,8 (14–24)	17,2*b 2,9*n	1,6				36*b 15*n	82,8*b 97,2*n	2,1*b** (1,3–3,1) 5,4*n** (1,9–12,2)	Lågt Relevant för svenska förhållanden

													bortsett från att studien baseras på amerikanska riskscorensystem
Schluter 2005 [36] Australien	Kohort Prospektiv 1993–2002	Bedöma association mellan ultraljudsmark örer (justerade för interagerande förhållanden) och DS i en screenad population	Oselekerad 16 964 varav 73 DS	31,9 ±4,7 v 15–22	11,8	0,4				64	88	5,6** (4,4–6,7)	Medelhögt Oselekerad population där dock många senare exkluderas pga hög risk. 20% hade gjort nackupplärnings mätning i första trimestern. Till skillnad mot många andra arbeten baseras resultat på en modell med multivariatanalys. Relevant för svenska förhållanden
Nyberg 2001 [33] USA	Fall-kontroll Fall 1990– 1999 Kontroll	Bedöma association mellan ultraljudsmark	Högrisk DS; 186 K: 8 728	DS: 32,4 (±5,5). K: 36,3 (±4,9).			1,9	99	5,1 (1,6–16,5)	19	99	15,3	Medelhögt Lite skillnad i undersökningstill

	1996–1999	örer och DS		v 14–20									fälle i grupperna (1990–1999 vs 1996–1999) och äldre kvinnor i gruppen med DS. Relevant för svenska förhållanden
Smith-Bindman 2001 [41] USA	Metaanalys. Medline och sökning via litteraturförtec kning 1980–1999 32 prospektiva 24 fall- kontroll	Bedöma tillförlitlighete n med ultraljud i andra trimestern för att upptäcka DS	Högrisk (88%, 49 studier) Friska:130 3 65 DS:1 930	34 Andra trimestern	5,8	1,5 (6% i Fall- kontroll, 1% i prospektiv a)	9	97	7,5 (4,7–12)	39-54*	94*	6,5–9*	Medelhögt Stor metaanalys men högriskgrupp huvudsakligen. En studie, som stod för en stor del av alla rapporterade friska, utgår från ett missbildningsregi ster där rapporteringstvek samheter kan förekomma. Relevant för svenska förhållanden

DS = Downs syndrom; K = Kontroller

* Studier med ultraljudsmarkör kombinerad med annan markör/strukturella avvikelser respektive studier där det inte framgår om isolerad eller kombinerad markör.

** LR+ samt 95% KI uträknat för denna rapport och ej av författarna.

Matematisk modell enligt Benacarraf *b [10], Nyberg *n [31]

Förslag till riktlinjer

Tabell 3.1.4.7 Ultraljudsmarkörer/"softmarkers" i andra trimestern. Kort lårben.

Författare År Referens Land	Studietyp och tidsperiod	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %	Isolerat kort lårben Downs syndrom			Kombinerat kort lårben Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
			Typ Antal	Moderns ålder Graviditets- vecka (medel ± SD eller range)			Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95%	Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95%	
Viora 2001 [56] Italien	Kohort Prospektiv 1996–99	Att utvärdera prevalensen av ultraljudsmark örer både hos foster med DS och normala foster utan malformationer	Högrisk 2 102 varav 33 DS	– v 15–19	10,6	1,6	30,3	89,7	2,9** (1,4–5,4)				Lågt Högrisk. Matematisk modell enligt Benacarraf (*b). Relevant för svenska förhållanden
Wax 2000 [49] USA	Kohort Prospektiv 1997–1999	Bedöma vilka ultraljudsmark örer som oberoende är associerade med kromosomavvi kelse	Högrisk 789	35,9 v 14–24	0,4	0,8				14	99	14	Lågt Högriskgrupp. Ej isolerad markör. Relevant för svenska förhållanden

Bahado-Singh 2002 [6] USA	Kohort 1995–2000	Att bestämma sensitiviteten för tidigt ultraljud (v 14–16) att upptäcka DS och att jämföra diagnostisk tillförlitlighet med senare ultraljud (v 16–24)	Högrisk v 16–24; 4 000 varav 86 DS	34,5 ± 4,9 v 16–24	–	2,1				26,8	92,2	3,4	Medelhögt Studie som jämför tidig och sent ultraljud. Vi vet inte här hur ofta det förekommer flera markörer samtidigt. Relevant för svenska förhållanden
Bromley 2002 [13] USA	Fall–kontroll Prospektiv 1990–2000	Att bedöma risken för DS hos foster med ultraljudsmarkör	Högrisk DS: 164 K: 656	36 v 16,4 (15–20)	DS: 88/164 K: 35/656	123/820	4,3	96,3	1,2 (0,5–2,7)	53,7	94,7	10,1 (7,1–14,3)	Medelhögt Högriskpopulation. Studien är gjord i omgångar över en 10-årsperiod Relevant för svenska förhållanden
Winter 2000 [54] USA	Kohort Prospektiv ?	Att jämföra ultraljudsmarkörer för prenatal	Högrisk 3 303	35,1 ± 5,1 (13–47,4) v 17,1 ± 1,8	30,6* ^b 6,8* ⁿ	1,6				45* ^b 19* ⁿ	69,0* ^b 93,3* ⁿ	1,4* ^{b**} (1,0–2,0) 2,8* ^{n**}	Lågt Relevant för svenska

		upptäckt av DS		(14–24)								(1,3–5,4)	förhållanden bortsett från att studien baseras på amerikanska riskscoringsystem
Schluter 2005 [36] Australien	Kohort Prospektiv 1993–2002	Bedöma association mellan ultraljudsmarkörer (justerade för interagerande förhållanden) och DS i en screenad population	Oselekerad 16 964 varav 73 DS	31,9 ± 4,7 v 15–22	15,2	0,4				63	85	4,2** (3,4–5,1)	Medelhögt Oselekerad population där dock många senare exkluderas pga hög risk. 20% hade gjort nackupplärningsmätning i första trimestern. Till skillnad mot många andra arbeten baseras resultat på en modell med multivariatanalys Relevant för svenska förhållanden
Nyberg 2001 [33] USA	Fall-kontroll Fall 1990–1999 Kontroll	Bedöma association mellan ultraljudsmark	Högrisk DS: 186 K: 8 728	DS: 32,4 (±5,5). K: 36,3 (±4,9)			5,8	96	1,5 (0,8–2,8)	28	95	6	Medelhögt Lite skillnad i undersökningstill

	1996–1999	örer och DS		v 14–20									fälle i grupperna (1990–1999 vs 1996–1999) och äldre kvinnor i gruppen med DS. Relevant för svenska förhållanden
Sohl 1999 [43] USA	Prospektiv kohort 1995–1997	Att bedöma värdet av ultraljudsmark örer för att förutsäga signifikanta kromosomavvikelser	Högrisk 2 743	34,6 ± 5,2 v 17,3 ± 2,5 (14–25)	–	2,0				16,4	98,4	10,2	Lågt Högriskgrupp. Relevant för svenska förhållanden
Rosen 2002 [35] Israel	Kohort Prospektiv 1995–1997	Bedöma tillförlitligheten för att upptäcka DS med trippeltest samt ultraljud hos kvinnor som genomgår amniocentes pga ålder (≥35 år)	Högrisk 1 006	≥35 v 16–18	4,9	1,5				0		EK	Medelhögt Högrisk baserad på ålder ≥35 år. Relevant för svenska förhållanden, framför allt om man använder sig av trippeltest
Smith-Bindman	Metaanalys.	Bedöma	Högrisk	34	8,5	1,5	16	96	2,7	31–51*	91–94*	3,4–8,5*	Medelhögt

2001 [41] USA	Medline och sökning via litteraturförteckning. 1980–1999. 32 prospektiva, 24 fallkontroll	tillförlitligheten med ultraljud i andra trimestern för att upptäcka DS	(88%, 49 studier) Friska: 130 365 DS: 1 930	Andra trimestern		(6% i Fallkontroll, 1% i prospektiva)			(1,2–6,0)			Stor metaanalys men högriskgruppen huvudsakligen. En studie, som stod för en stor del av alla rapporterade friska, utgår från ett missbildningsregister där rapporteringstveksamheter kan förekomma. Relevant för svenska förhållanden
---------------------	---	---	---	------------------	--	---------------------------------------	--	--	-----------	--	--	--

Förslag till riktlinjer

Aagaard-Tillery ref 2 2009 USA	Kohort Prospektiv	Om genetiskt sonogram har effekt att upptäcka DS i 2a trimestern hos redan kromosomscreade gravida	7 842	30,6 ± 6,1 v 15-23	7 % kort lårben	0,75% 59/7842			4,31 (2,8-6,6)				Medelhög studiekvalitet Låg relevans svenska förhållande Intervention vid sonogram i 2a trim Prescreenade med KUB v 11-13 och Quadrupel v 15-18 LR+ fr ref Agathokleous 2013
Bottalico 2009 USA	Kohort Retrospektiv	Effekt av genetiskt sonogram för att upptäcka kromosomavvikelser	Blandad 660 Hög=581 Låg=79	V 15-22	9/660=1,3	12/660= 1,8%			5,6				Låg studiekvalitet Låg relevans för svenska förhållanden. Extrem högrisk.

Weisz 2007 UK	Kohort Retrospektiv	Att evaluera incidensen och signifikansen av fetal anomali och softmarker efter Down screening med integrerad test	2332	V 11-14 V 15-22	112/2332= 4,8%	12/2332= 0,5%			1,7 (0,3-11,5)			Låg relevans för svenska förhållanden. Vi använder ej integrerad test dvs v11 Nupp, PAPP-A. V15 hCG,AFP,AFP, estriol, inhibin Konklusion studien man skall inte avstå invasiv testning om högrisk även om inga markörer. Om lågrisk ingen indikation amniocentes om en markör, undantag tjockt nackskinn.
---------------------	------------------------	--	------	--------------------	-------------------	------------------	--	--	-------------------	--	--	--

DS = Downs syndrom; EK = Ej kalkylerbart; K = Kontroller

* Studier med ultraljudsmarkör kombinerad med annan markör/strukturella avvikelser respektive studier där det inte framgår om isolerad eller kombinerad markör.

** LR+ samt 95 % CI uträknat för denna rapport och ej av författarna.

Matematisk modell enligt Benacarraf *b [10], Nyberg *n [31]

Tabell 3.1.4.8 Ultraljudsmarkörer/"softmarkers" i andra trimestern. Hyperekogen tarm

Författare År Referens Land	Studietyp och tidsperiod	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %	Isolerat hyperekogen tarm Downs syndrom			Kombinerat hyperekogen tarm Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
			Typ Antal	Moderns ålder Graviditets vecka (medel ± SD eller range)			Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95 %	Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95 %	
Viora 2001 [56] Italien	Kohort Prospektiv 1996–99	Att utvärdera prevalensen av ultraljudsmark örer både hos foster med DS och normala foster utan malformationer	Högrisk 2 102 varav 33 DS	– v 15–19	1,7	1,6	3,0	98,3	1,8** (0,1–17,4)				Lågt Högriskgrupp. Relevant för svenska förhållanden
Wax 2000 [49] USA	Kohort Prospektiv 1997–1999	Bedöma vilka ultraljudsmark örer som oberoende är associerade med kromosomavvi kelse	Högrisk 789	35,9 V 14–24	0,8	0,8				14	99	14	Lågt Högriskgrupp. Ej isolerad markör. Relevant för svenska förhållanden

Bahado-Singh 2002 [6] USA	Kohort 1995–2000	Att bestämma sensitiviteten för tidigt ultraljud (v 14–16), att upptäcka DS och att jämföra diagnostisk tillförlitlighet med senare ultraljud (v 16–24)	Högrisk v 16–24; 4 000 varav 86 DS	34,5 ±4,9 v 16–24	–	2,1				22,5	97,6	9,4	Högt Studie som jämför tidigt och sent ultraljud. Vi vet inte här hur ofta det förekommer flera markörer samtidigt. Relevant för svenska förhållanden
Bromley 2002 [13] USA	Fall–kontroll Prospektiv 1990–2000	Att bedöma risken för DS hos foster med ultraljudsmarkör	Högrisk DS: 164 K: 656	36 v 16,4 (15–20)	DS: 18/138 K: 5/552	23/690	0	99,3	EK	13	99,1	14,4 (5,4–38,1)	Medelhögt Högriskpopulation. Studien är gjord i omgångar över en 10-årsperiod. Relevant för svenska förhållanden
Winter USA [54] 2000	Kohort Prospektiv ?	Att jämföra ultraljudsmarkörer för prenatal upptäckt av DS	Högrisk 3 303	35,1 ± 5,1 (13–47,4) v 17,1 ± 1,8 (14–24)	1,5	1,6				13	98,6	9,6** (2,8–24,9)	Lågt Relevant för svenska förhållanden

													bortsett från att studien baseras på amerikanska riskscoringsystem
Schluter 2005 [36] Australien	Kohort Prospektiv 1993–2002	Bedöma association mellan ultraljudsmarkörer (justerade för interagerande förhållanden) och DS i en screenad population	Oselekerad 16 964 varav 73 DS	31,9 ± 4,7 v 15–22	1,6	0,4				18	98,5	11,9** (6,1–21,3)	Medelhögt Oselekerad population där dock många senare exkluderas pga hög risk. 20% hade gjort nackupplärningsmätning i första trimestern. Till skillnad mot många andra arbeten baseras resultat på en modell med multivariatanalys. Relevant för svenska förhållanden
Nyberg 2001 [33] USA	Fall–kontroll Fall 1990–1999 Kontroll 1996–1999	Bedöma association mellan ultraljudsmarkörer och DS	Högrisk DS: 186 K: 8 728	DS: 32,4 (±5,5). K: 36,3 (±4,9)			3,2	99	6,7 (2,7–16,8)	13,5	99	33,8	Medelhögt Lite skillnad i undersökningstillfälle i grupperna

				v 14–20								(1990–1999 vs 1996–1999) och äldre kvinnor i gruppen med DS. Ej matchat. Relevant för svenska förhållanden
Sohl 1999 [43] USA	Kohort Prospektiv 1995–1997	Att bedöma värdet av ultraljudsmarkörer för att förutsäga signifikanta kromosomavvikelser	Högrisk 2 743	34,6 ± 5,2 v 17,3 ± 2,5 (14–25)	–	2,0			16,4	97,6	6,8	Lågt Högriskgrupp. Relevant för svenska förhållanden
De Vore 2000 [21] USA	Fall–kontroll 1990–1999	1. Identifiera ultraljudsmarkörer som predikterar DS. 2. Identifiera markörer som kan användas av läkare med olika kompetens. 3. Ge data som möjliggör kliniker att beräkna	Högrisk K: 2 000 DS: 80	– v 18 ± 1 v 5 d (15–25)	87/2 080	80/2 080			21,3	96,5	7,4 (4,1–13,4)	Medelhögt Regressionsanalys används vilket tar hänsyn till varje markörers separata effekt. Detta försvårar dock möjlighet till jämförelse med studier med andra analysätt. Relevant för svenska

		kvinnans individuella risk för DS											förhållanden
Rosen 2002 [35] Israel	Kohort Prospektiv 1995–1997	Bedöma tillförlitligheten för att upptäcka DS med trippeltest samt ultraljud hos kvinnor som genomgår amniocentes pga ålder (≥35 år)	Högrisk 1 006	≥35 v 16–18	3,8					0		EK	Medelhögt Högrisk baserad på ålder ≥35 år Relevant för svenska förhållanden, framför allt om man använder sig av trippeltest
Smith-Bindman 2001 [41] USA	Metaanalys. Medline och sökning via litteraturförteckning. 1980–1999 32 prospektiva, 24 fallkontroll	Bedöma tillförlitligheten med ultraljud i andra trimestern för att upptäcka DS	Högrisk (88%, 49 studier) Friska: 130 365 DS: 1 930	34 Andra trimestern	1,2	1,5 (6% i Fallkontroll, 1% i prospektiva)	4	99	6,1 (3,0–12,6)	14–16*	98–100*	7 – EK*	Medelhögt Stor metaanalys men högriskgrupp huvudsakligen. En studie, som stod för en stor del av alla rapporterade friska, utgår från ett missbildningsregister där rapporteringstvek

												<p>samheter kan förekomma. Relevant för svenska förhållanden</p>
<p>Aagaard-Tillery ref 2 2009 USA</p>	<p>Kohort Prospektiv</p>	<p>Om genetiskt sonogram har effekt att upptäcka DS i 2a trimestern hos redan kromosomscre enade gravida</p>	<p>7 842</p>	<p>30,6 ± 6,1 v 15-23</p>	<p>0,2%</p>	<p>0,75% 59/7842</p>			<p>28 (14-58)</p>			<p>Låg studiekvalitet</p> <p>Låg relevans svenska förhållande. Oklart om verkligen isolerad markör.</p> <p>Intervention vid sonogram i 2a trim</p> <p>Prescreenade med KUB v 11-13 och Quadrupel v 15-18 LR+ via Agathokleous.</p>
<p>Bottalico 2009 USA</p>	<p>Kohort Retrospektiv</p>	<p>Effekt av genetiskt sonogram för att upptäcka kromosomavvikelser</p>	<p>Blandad 660 Hög=581 Låg=79</p>	<p>- V 15-22</p>	<p>14/660= 2%</p>	<p>12/660= 1,8%</p>			<p>7,8</p>			<p>Låg studiekvalitet</p> <p>Låg relevans för svenska förhållanden. Extrem högrisk.</p>

Weisz 2007 UK	Kohort Retrospektiv	Att evaluera incidensen och signifikansen av fetal anomali och softmarker efter Down screening med integrerad test	2332	V 11-14 V 15-22	6/2332= 0,3%	12/2332= 0,5%			38,6 (6-223)			Medelhög s.kval men låg relevans för svenska förhållanden. Vi använder ej integrerad test dvs v11 Nupp, PAPP-A. V15 hCG,AFP,AFP, estriol, inhibin Konklusion studien man skall inte avstå invasiv testning om högrisk även om inga markörer. Om lågrisk ingen indikation amniocentes om en markör, undantag tjockt nackskin.
Vergani 2008 Italien	Kohort Prospektiv	Att prospektivt evaluera effektstorlekar av ultraljudsfynd i andra trimestern hos högrisk (>35	1153		12/1153= 1%	24/1153= 2%			15,7 (4,5-54)			Medelhög > 35 år och softmarkers i andra trimestern ökar sannolikhet för DS. LR+ från Agathokleous

		år)												
--	--	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

DS: Downs syndrom; EK = Ej kalkylerbart; K = Kontroller

* Studier med ultraljudsmarkör kombinerad med annan markör/strukturella avvikelser respektive studier där det inte framgår om isolerad eller kombinerad markör.

** LR+ samt 95% KI uträknat för denna rapport och inte av författarna.

Förslag till riktlinjer

Tabell 3.1.4.9 Ultraljudsmarkörer/"softmarkers" i andra trimestern. Vidgat njurbäcken

Författare År Land	Studietyp och tidsperiod	Syfte med studien	Population		Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %	Isolerat vidgat njurbäcken Downs syndrom			Kombinerat vidgat njurbäcken Downs syndrom			Bevisvärde Kommentarer
			Typ Antal	Moderns ålder Graviditets vecka (medel ± SD eller range)			Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95 %	Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95 %	
Viora 2001 [56] Italien	Kohort Prospektiv 1996–1999	Att utvärdera prevalensen av ultraljudsmark örer både hos foster med DS och normala foster utan malformationer	Högrisk 2 102 varav 33 DS	– v 15–19	1,3	1,6	3,0	98,7	2,4** (0,1–25,8)				Lågt Högriskgrupp. Relevant för svenska förhållanden
Wax 2000 [49] USA	Kohort Prospektiv 1997–1999	Bedöma vilka ultraljudsmark örer som oberoende är associerade med kromosomavvi kelse	Högrisk 789	35,9 v 14–24	2,0	0,8				14	98	7	Lågt Högriskgrupp. Ej isolerad markör. Relevant för svenska förhållanden

Bromley 2002 [13] USA	Fall-kontroll Prospektiv 1990-2000	Att bedöma risken för Down syndrom hos foster med ultraljudsmark ör	Högrisk DS: 164 K: 656	36 v 16,4 (15-20)	35/164 16/656	51/820	3,1	98	1,5 (0,6-4,3)	21,3	97,6	8,8 (5,0-15,4)	Medelhögt Högriskpopulatio n. Studien är gjord i omgångar över en 10- årsperiod Relevant för svenska förhållanden
Winter 2000 [54] USA	Kohort Prospektiv ?	Att jämföra ultraljudsmark örer för prenatal detektion av DS	Högrisk 3 303	35,1 ± 5,1 (13-47,4) v 17,1 ± 1,8 (14-24)	1,5	1,6				6	98,6	3,9** (0,4-16,0)	Lågt Relevant för svenska förhållanden bortsett från att studien baseras på amerikanska riskscoringssystem
Schluter 2005 [36] Australien	Kohort Prospektiv 1993-2002	Bedöma association mellan ultraljudsmark örer (justerade för interagerande förhållanden)	Oselekerad 16 964 varav 73 DS	31,9 ± 4,7 v 15-22	2,2	0,4				20,6	97,9	11,1** (6,4-17,9)	Medelhögt Oselekerad population där dock många senare exkluderas pga hög risk. 20% hade gjort

		och DS i en screenad population											nackupklarnings mätning i första trimestern. Till skillnad mot många andra arbeten baseras resultat på en modell med multivariatanalys. Relevant för svenska förhållanden
Nyberg 2001 [33] USA	Fall-kontroll Fall: 1990–1999 Kontroll: 1996–1999	Bedöma association mellan ultraljudsmarkörer och DS	Högrisk DS: 186 K: 8 728	DS: 32,4 (±5,5) K: 36,3 (±4,9) v 14–20			3,2	98	1,5 (0,6–3,6)	13,5	97	5,2	Medelhögt Lite skillnad i undersökningstillfälle i grupperna (1990–1999 vs 1996–1999) och äldre kvinnor i gruppen med DS. Relevant för svenska förhållanden
Sohl 1999 [43] USA	Prospektiv kohort 1995–1997	Att bedöma värdet av ultraljudsmarkörer för att förutsäga	Högrisk 2 743	34,6 ± 5,2 v 17,3 ± 2,5 (14–25)	–	2,0				1,9	98,4	1,2	Lågt Högriskgrupp. Relevant för svenska

		signifikanta kromosomavvikelser											förhållanden
De Vore 2000 [21] USA	Fall-kontroll 1990-1999	1. Identifiera ultraljudsmarkörer som predikterar DS 2. Identifiera markörer som kan användas av läkare med olika kompetens 3. Ge data som möjliggör klinikern att beräkna kvinnans individuella risk för DS	Högrisk K: 2 000 DS: 80	- v 18 ± 1 v 5 d (15-25)	42/2 080	80/2 080				11,3	98	7,6 (3,5-16,4)	Medelhögt Regressionsanalys används vilket tar hänsyn till varje markörs separata effekt. Detta försvårar dock möjlighet till jämförelse med studier med andra analysätt. Relevant för svenska förhållanden
Coco 2005 [16] Italien	Kohort Prospektiv 1998-2002	Att bestämma om vidgade njurbäcken isolerat är riskfaktor för DS	Lågrisk 12 672	27,2 (15-42) v 16-23	2,9	0,09	9,1	97,6	3,8 (0,6-24,6)	9,1	99,5	19,2 (2,9-126)	Högt Bra studie designad för en lågriskpopulation men är snarast oselekterad då >35 inkluderas. Relevant för svenska

													förhållanden
Rosen 2002 [35] Israel	Kohort Prospektiv 1995–1997	Bedöma tillförlitlighet n för att upptäcka DS med trippeltest samt ultraljud hos kvinnor som genomgår amniocentes pga ålder (≥ 35 år)	Högrisk 1 006	≥ 35 v 16–18	4,9	1,5				0		EK	Medelhögt. Högrisk baserad på ålder ≥ 35 år. Relevant för svenska förhållanden, framför allt om man använder sig av trippeltest
Smith-Bindman 2001 [41] USA	Metaanalys. Medlineoch sökning via litteraturförtec kning. 1980–1999 32 prospektiva 24 fall– kontroll	Bedöma tillförlitlighet n med ultraljud i andra trimestern för att upptäcka DS	Högrisk (88%, 49 studier) Friska: 130 365 DS: 1 930	34 Andra trimestern	1,5	1,5 (6% i fall– kontroll, 1% i prospektiv a)	2	99	1,9 (0,7–5,1)	16–19*	99*	16–19*	Medelhögt Stor metaanalys men högriskgrupp huvudsakligen. En studie, som stod för en stor del av alla rapporterade friska, utgår från ett missbildningsregi ster där rapporteringstvek samheter kan förekomma.

												Relevant för svenska förhållanden
Aagaard-Tillery ref 2 2009 USA	Kohort Prospektiv	Om genetiskt sonogram har effekt att upptäcka DS i 2a trimestern hos redan kromosomscre enade gravida	7 832	30,6 ± 6,1 v 15-23	1,4 % ≥3mm	0,75% 59/7842			5,5 (2,1-14,4)			Låg studiekvalitet Låg relevans svenska förhållande. Oklart om verkligen isolerad markör. Intervention vid sonogram i 2a trim Prescreenade med KUB v 11-13 och Quadrupel v 15-18 LR+ via Agathokleous.
Bottalico 2009 USA	Kohort Retrospektiv	Effekt av genetiskt sonogram för att upptäcka kromosomavvikelser	Blandad 660 Hög=581 Låg=79	- V 15-22	13/660= 2% ≥4 mm	12/660= 1,8%			8,7			Låg studiekvalitet Låg relevans för svenska förhållanden. Extrem högrisk.
Weisz	Kohort	Att evaluera	2 332	V 11-14	27/2332=	12/2332=					0	Medelhög s.kval

2007 UK	Retrospektiv	incidensen och signifikansen av fetal anomali och softmarker efter Down screening med integrerad test		V 15-22	1,2 % ≥5mm	0,5%			EK 0 fall			(EK)	men låg relevans för svenska förhållanden. Vi använder ej integrerad test dvs v11 Nupp, PAPP-A. V15 hCG,AFP,AFP, estriol, inhibin Konklusion studien man skall inte avstå invasiv testning om högrisk även om inga markörer. Om lågrisk ingen indikation amniocentes om en markör, undantag tjockt nackskinn.
Vergani 2008 Italien	Kohort Prospektiv STUDIETID	Att prospektivt evaluera effektstorlekar av ultraljudsfynd i andra trimestern hos högrisk (>35 år)	1 153	XXXXX Peter & Pov	15/1153= 1% ≥5 mm	24/1153= 2%			17 (5,9-50)				Medelhög > 35 år och softmarkers i andra trimestern ökar sannolikhet för DS. LR+ från Agathokleous 2013
Smith-Bindman	Kohort	Att undersöka	9 244	XXXXX	105/9244	245/9244			-	2	99	1,8	Medelhög men

2007 USA	Prospektiv	signifikans av genetiskt sonogram för att upptäcka trisomi 21			1,2% ≥ 4 mm	2,6 %						(0,8-4,2)	högrisk, alla serumscreenade innan med högrisk.
Carbone 2011 USA	Kohort Retrospektiv 90-2006	Undersöka association isolerad pyelectasi och aneuploidi	62 103	XXXXXX	1055/62103 1,7% ≥ 4 mm	218/62103 3 0,4%	2,9	99	2,4 (1,3-4,6)				Låg studiekval Oklart om första trimester ultraljud Trolig relevant för svenska förhållanden

DS = Downs syndrom; EK = Ej kalkylerbart; K = Kontroller

* Studier med ultraljudsmarkör kombinerad med annan markör/strukturella avvikelser respektive studier där det inte framgår om isolerad eller kombinerad markör.

** LR+ samt 95% KI uträknat för denna rapport och inte av författarna.

Tabell 3.1.4.10 Ultraljudsmarkörer/"softmarkers" i andra trimestern. Näsbän (absent, hypoplastisk)

Författare År Land	Studietyper och tidsperiod	Syfte med studien	Population	Prevalens markör %	Prevalens Downs syndrom %	Isolerat/kombinerat Avsaknat (A)/hypoplastiskt(H)näsbän Downs syndrom	Bevisvärde Kommentarer
--------------------------	-------------------------------	----------------------	------------	--------------------------	------------------------------------	---	---------------------------

			Typ	Moderns ålder			Sensitivitet %	Specificitet %	LR+ KI 95%				
			Antal	Graviditets vecka (medel ± SD eller range)									
Bromley 2002 B USA	Kohort Prospektiv 2001-2002, 6 mån	Att bedöma risken för Down syndrom hos foster baserat på näsbenslängd /näsbensföreko mst	Högrisk efter screening, fam hist 239	37 ± 4 v 17,2 ± 1,4	A: 7/239 2,9% H: (BPD/NB ≥ 11) 22/239 9%	A 16/239 6,7%	A :37,5% H :69 %	A: 99,6% H: 95%	83* (11-653) 11,6* (7,2-27)				Medelhög kval Högrisk- population. * LR+ CI via Agathokleous 2013
Viora 2005 B Italien	Kohort Prospektiv	Att evaluera prevalens av hypoplastiskt och aplastiskt näsben hos foster med trisomi 21 och kontroller v 15-21	Högrisk 439	36,4 (21-45) v 16,4(15- 21)	A: 12/439 2,7% H(</=2,5m m) 17/439 3,9%	18/439 4,1%	A: 56% H: 78%	A: 99,6% H: 99%	A 116* (27-490) H 108* (34-343)				Låg-medehög Högriskgrupp. Relevant svenska förhållanden *LR+CI via Agathokleous 2013

Cicero 2003 UK	Kohort Prospektiv 2001-2002	Att bedöma risken för Down syndrom hos foster baserat på näsbenslängd /näsbensföreko mst	Högrisk (före invasiv provtagning) 1 046	36 (16-47) V 17 (15-22)	A: 17/1046 1,6% H (NBL </=2,5 mm): 33/1046 3,2%	33/1046 3,2 %	A :32% H: 62%	A: 99,4% H 98,8%	A 53* (21-135) H 51 * (27-94)				Låg studiekval Högrisk * LR+ CI via Agathokleous 2013
Bunduki 2003 Brasilien	Kohort Prospektiv 1993-1999	Att samla referensmateria l för näsbenslängd och testa dess värde för att predikera trisomi 21	1631	35-45 år 16-24	Hypoplasi < 5 perc 95/1631 5,8%	22/1631 1,35%	H:59,1%	H:95%	H :11,6 * (7,7-17,3)				Låg studiekval (datainsamlin 1993-1999) * LR+ CI via Agathokleous 2013
Cusik 2004 USA	Fall kontroll Prospektiv	Att etablera referensmateria l för näsbenslängd och att testa dess diagnostiska värde för att detektera aneuploidi	829	32,5+/- 0,22 11-20	A: 6/829 0,72% H: < 3mm 4/829 0,5%	11/829 1,32%	Går ej att beräkna	Går ej att beräkna	Går ej att beräkna				Låg stud kval Eget normalmtrl
Cusik	Kohort	Att fastställa	382	36,6+/-4,1		Går ej att	Går ej att	Går ej att	Går ej att				Mycket låg

2007 USA	Prospektiv 2203-05	bästa algoritm för näsbenshypoplasi för detektion av downs syndrom		16-21		beräkna	beräkna	beräkna	beräkna				
Gamez 2004	Kohort Prospektiv	Att utvärdera värdet av näsbenslängd för screening av trisomi 21	Förscreenad, låg risk	31 (14-44) 21 (19-22)	Hypoplasi ($<2,5$ perc 39/2035 1,9%	H:5/2035 0,25%	H:5/5 100%	H:98,3%	H: 56 * (40-78)				Låg 4/5 fall kända innan undersökning= bias *LR+CI via Agathokleous 2013
Odibo 2004 USA	Kohort Prospektiv	Att utvärdera näsbenslängd för detektion av aneuploidi	655	35,4 +/-4,5 16,7+/- 2,1	20/655 3,1%	18/655 2,75%	A: 5/18 28% Hypoplasi def som $\leq 2,5$ mm H:5/17 29%	A :98% H: 96%	H 7,3				Uttalat låg stud kvalitet
Tran 2005	Fall kontroll Retrospektiv	Att utvärdera värdet av NB/BPD i relation till trisomi 21	167	36,2 +/-4,6 17,3+/- 1,7	Går ej att beräkna	1,2%	A: 11/31 35% H: BPD/NBL >18 48%	A: 99,3% H: 96%	A: 48 H :13				Fall-kontroll med konstruerad situation Diagnos känd innan mätning=bias Ej användbart för vår förhållanden

Gianferrari 2007 USA	Kohort Prospektiv 2006-	Att utvärdera NB-längd som MOM för detection av Downs syndrom	1794	31 15-23	23/1794 1,3%	11/1794 0,6%	A: 64 (35- 85) H: 91(62- 98)	99,9% 97%	A: 1198 (160- 8941) H: 30 (22-40)				Medelhög studiekval
Sooklim 2010 Thailand	Kohort Prospektiv	Ansiktsmarkör ers association med tr 21	Högrisk 402 varav 12,4 ej mätbara	37,1+/- 2,2 18+/- 0,8	-	10	H:(BPD/NB L >12 30%	H :99,5%	H :58 (12-272)				Medelhög men asiatisk etnicitet Gör den mindre användbar i vår population
Odibo 2006 USA	Kohort Prospektiv	Näsbenshyopl asi association med aneuploidi	Blandad (40 % afroamerika nsk population)	30,2+/- 6,7 16-22	18/24465 0,73%	22/2446 0,76%	A 23% H: (BPD/NBL >12) 41%	A:99% H 93%	A :23 H :5,9				Låg studiekval Svårtolk Låg relevans svenska förh. bla pga etnicitet.
Persico 2008	Fall- kontroll	Att relatera prenasal thickness och absent NB till Downs syndrom	135	32 (16-44) 20 (16-24)	7/135 5,2%	26/135 21%	A: 7/26=27%	100%	Går ej att beräkna				Konstruerad fall- kontroll studie Alla fall kända innan=bias Ej användbar för våra förhållanden
Vintzileos 2003	Fall- kontrollstudie Retrospektiv	Att utvärdera avsaknad av näsben för detektion av	Högrisk 200	35,1+/- 4,3 19,5+/-1,1	12/200 6%	40/200 20%	41%	100%	Går ej att beräkna				5 års datainsamling varför resultat måste tolkas med

	1997-2002	Downs syndrom											försiktighet
--	-----------	------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--------------

Förslag till riktlinjer

Referenser

1. SBU. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1998. SBU-rapport nr 139. ISBN 91-87890-52-6.
2. Altman DG. Practical statistics for medical research: Chapman & Hall/CRC; 1994.
3. Anderson N, Jyoti R. Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid-trimester sonogram in women younger than 35 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:354-8.
4. Aviram R, Pomeranz A, Sharony R, Beyth Y, Rathaus N, Tepper R. The increase of renal pelvis dilatation in the fetus and its significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:60-2.
5. Bahado-Singh RO, Choi SJ, Oz U, Mendilcioglu I, Rowther M, Persutte W. Early second-trimester individualized estimation of trisomy 18 risk by ultrasound. *Obstet Gynecol* 2003;101:463-8.
6. Bahado-Singh RO, Mendilcioglu I, Rowther M, Choi SJ, Oz U, Yousefi NF, et al. Early genetic sonogram for Down syndrome detection. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1235-8.
7. Bahado-Singh RO, Oz UA, Kovanci E, Deren O, Feather M, Hsu CD, et al. Gestational age standardized nuchal thickness values for estimating mid-trimester Down's syndrome risk. *J Matern Fetal Med* 1999;8:37-43.
8. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1078-9.

9. Benacerraf BR, Cnann A, Gelman R, Laboda LA, Frigoletto FD, Jr. Can sonographers reliably identify anatomic features associated with Down syndrome in fetuses? *Radiology* 1989;173:377-80.
10. Benacerraf BR, Neuberger D, Frigoletto FD, Jr. Humeral shortening in second-trimester fetuses with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1991;77:223-7.
11. Berlin BM, Norton ME, Sugarman EA, Tsipis JE, Allitto BA. Cystic fibrosis and chromosome abnormalities associated with echogenic fetal bowel. *Obstet Gynecol* 1999;94:135-8.
12. Bromley B, Benacerraf BR. The Genetic Sonogram Scoring Index. *Semin Perinatol* 2003;27:124-9.
13. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087-96; quiz 97-8.
14. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Richardson M, Benacerraf BR. Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. *J Ultrasound Med* 1998;17:127-31.
15. Brown T, Kliewer MA, Hertzberg BS, Ruiz C, Stamper TH, Rosnes J, et al. A role for maternal serum screening in detecting chromosomal abnormalities in fetuses with isolated choroid plexus cysts: a prospective multicentre study. *Prenat Diagn* 1999;19:405-10.
16. Coco C, Jeanty P. Isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:732-8.
17. Degani S, Leibovitz Z, Shapiro I, Gonen R, Ohel G. Cardiac function in fetuses with intracardiac echogenic foci. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:131-4.

18. Demasio K, Canterino J, Ananth C, Fernandez C, Smulian J, Vintzileos A. Isolated choroid plexus cyst in low-risk women less than 35 years old. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1246-9.
19. DeVore GR. The genetic sonogram: its use in the detection of chromosomal abnormalities in fetuses of women of advanced maternal age. *Prenat Diagn* 2001;21:40-5.
20. DeVore GR. Second trimester ultrasonography may identify 77 to 97% of fetuses with trisomy 18. *J Ultrasound Med* 2000;19:565-76.
21. DeVore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:133-41.
22. Ghidini A, Strobelt N, Locatelli A, Mariani E, Piccoli MG, P. Isolated fetal choroid plexus cysts: role of ultrasonography in establishment of the risk of trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:972-7.
23. Grandjean H, Larroque D, Levi S. Detection of chromosomal abnormalities, an outcome of ultrasound screening. The Eurofetus Team. *Ann N Y Acad Sci* 1998;847:136-40.
24. Gray DL, Winborn RC, Suessen TL, Crane JP. Is genetic amniocentesis warranted when isolated choroid plexus cysts are found? *Prenat Diagn* 1996;16:983-90.
25. Huggon IC, Cook AC, Simpson JM, Smeeton NC, Sharland GK. Isolated echogenic foci in the fetal heart as marker of chromosomal abnormality. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:11-6.
26. Lamont RF, Havutcu E, Salgia S, Adinkra P, Nicholl R. The association between isolated fetal echogenic cardiac foci on second-trimester ultrasound scan and trisomy 21 in low-risk unselected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:346-51.

27. Locatelli A, Piccoli MG, Vergani P, Mariani E, Ghidini A, Mariani S, et al. Critical appraisal of the use of nuchal fold thickness measurements for the prediction of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:192-7.
28. Morcos CL, Platt LD, Carlson DE, Gregory KD, Greene NH, Korst LM. The isolated choroid plexus cyst. *Obstet Gynecol* 1998;92:232-6.
29. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313-21.
30. Nyberg DA, McGahan J, Pretorius D, Pilu G. *Diagnostic imaging of fetal anomalies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
31. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Williams MA. Humerus and femur length shortening in the detection of Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:534-8.
32. Nyberg DA, Souter VL. Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol* 2003;27:130-44.
33. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053-63.
34. Pilu G, Nicolaides KH. *Diagnosis of fetal abnormalities. The 18–23 week scan*. Diploma in fetal medicine series: Parthenon Publishing; 1999.
35. Rosen DJ, Kedar I, Amiel A, Ben-Tovim T, Petel Y, Kaneti H, et al. A negative second trimester triple test and absence of specific ultrasonographic markers may decrease the need for genetic amniocentesis in advanced maternal age by 60%. *Prenat Diagn* 2002;22:59-63.

36. Schluter PJ, Pritchard G. Mid trimester sonographic findings for the prediction of Down syndrome in a sonographically screened population. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:10-6.
37. Shields LE, Carpenter LA, Smith KM, Nghiem HV. Ultrasonographic diagnosis of trisomy 18: is it practical in the early second trimester? *J Ultrasound Med* 1998;17:327-31.
38. Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2002;22:296-307.
39. Shipp TD, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The frequency of the detection of fetal echogenic intracardiac foci with respect to maternal race. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:460-2.
40. Simon-Bouy B, Muller F. Hyperechogenic fetal bowel and Down syndrome. Results of a French collaborative study based on 680 prospective cases. *Prenat Diagn* 2002;22:189-92.
41. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1044-55.
42. Snijders RJ, Platt LD, Greene N, Carlson D, Krakow D, Gregory K, et al. Femur length and trisomy 21: impact of gestational age on screening efficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:142-5.
43. Sohl BD, Scioscia AL, Budorick NE, Moore TR. Utility of minor ultrasonographic markers in the prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:898-903.
44. Sotiriadis A, Makrydimas G, Ioannidis JP. Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2003;101:1009-16.

45. Souter VL, Nyberg DA, El-Bastawissi A, Zebelman A, Luthhardt F, Luth DA. Correlation of ultrasound findings and biochemical markers in the second trimester of pregnancy in fetuses with trisomy 21. *Prenat Diagn* 2002;22:175-82.
46. Strocker AM, Snijders RJ, Carlson DE, Greene N, Gregory KD, Walla CA, et al. Fetal echogenic bowel: parameters to be considered in differential diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:519-23.
47. Wax JR, Cartin A, Pinette MG, Blackstone J. Are intracardiac echogenic foci markers of congenital heart disease in the fetus with chromosomal abnormalities? *J Ultrasound Med* 2004;23:895-8.
48. Wax JR, Cartin A, Pinette MG, Blackstone J. Does the frequency of soft sonographic aneuploidy markers vary by fetal sex? *J Ultrasound Med* 2005;24:1059-63.
49. Wax JR, Guilbert J, Mather J, Chen C, Royer D, Steinfeld JD, et al. Efficacy of community-based second trimester genetic ultrasonography in detecting the chromosomally abnormal fetus. *J Ultrasound Med* 2000;19:689-94.
50. Wax JR, Mather J, Steinfeld JD, Ingardia CJ. Fetal intracardiac echogenic foci: current understanding and clinical significance. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:303-11.
51. Vergani P, Locatelli A, Ghidini A, Mariani E, Strobelt N, Biffi A, et al. Caveats for the use of humerus length in the prediction of fetal Down syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:190-5.
52. Vergani P, Locatelli A, Piccoli MG, Mariani E, Strobelt N, Pezzullo JC, et al. Critical reappraisal of the utility of sonographic fetal femur length in the prediction of trisomy 21. *Prenat Diagn* 2000;20:210-4.
53. Vettraino IM, Hoprasart NJ, Bronsteen RA, Comstock CH. Clinical implications of the prenatal sonographic finding of fetal myocardial echogenic foci. *J Ultrasound Med* 2005;24:195-9.

54. Winter TC, Uhrich SB, Souter VL, Nyberg DA. The "genetic sonogram": comparison of the index scoring system with the age-adjusted US risk assessment. *Radiology* 2000;215:775-82.
55. Vintzileos A, Walters C, Yeo L. Absent nasal bone in the prenatal detection of fetuses with trisomy 21 in a high-risk population. *Obstet Gynecol* 2003;101:905-8.
56. Viora E, Errante G, Bastonero S, Sciarrone A, Campogrande M. Minor sonographic signs of trisomy 21 at 15-20 weeks' gestation in fetuses born without malformations: a prospective study. *Prenat Diagn* 2001;21:1163-6.
57. Wolman I, Jaffa A, Geva E, Diamant S, Strauss S, Lessing JB, et al. Intracardiac echogenic focus: no apparent association with structural cardiac abnormality. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:216-8.
58. Yeo L, Vintzileos AM. The use of genetic sonography to reduce the need for amniocentesis in women at high-risk for Down syndrome. *Semin Perinatol* 2003;27:152-9.
59. Yoder PR, Sabbagha RE, Gross SJ, Zelop CM. The second-trimester fetus with isolated choroid plexus cysts: a meta-analysis of risk of trisomies 18 and 21. *Obstet Gynecol* 1999;93:869-72.
60. Aagard-Tillery K, Malone, F, Nyberg D et al First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. Role of second –trimester genetic sonography after Down Syndrome screening. *Obstet Gynecol* 2009;114:1189-1196.
61. Bottalico J N, Chen X, Tartaglia M, Rosario B, Yarabothu D, Nelson L. Second trimester genetic sonogram for detection of fetal chromosomal abnormalities in a community-based antenatal testing unit. *Ultrasound ObstetGynecol* 2009;33:161-168

62. Weisz B, Pandya P P, David A L, Huttly W, Jones P, Rodeck C H. Ultrasound findings after screening for Down syndrome using the integrated test. *Obstet Gynecol* 2007;109:1046-1052.
63. Vergani P, Ghidini A, Weiner S, Locatelli A, Pozzi E, Biffi A. Risk assessment for Down syndrome with genetic sonogram in women at risk. *Prenat Diagn* 2008;28:1144-1148.
64. Smith-Bindman R, Chu P, Goldberg J D. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2007;27:535-544.
65. Ahman A, Axelsson O, Maras G, Rubertsson C, Sarkadi A, Lindgren P. Ultrasonographic fetal soft markers in a low-risk population: prevalence, association with trisomies and invasive tests. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Apr;93(4):367-73.
66. Nilsson K, Alton V., Axelsson O., Bokström H., Bui T.-H., Crang-Svalenius E., Eckerlund I., Lindgren P., Löfmark R., Marsál K., Saltvedt S., Tunón K., Valentin L. Methods for fetal medicine in early pregnancy. *A systematic literature review from SBU (The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care) 2006.*
67. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Mar;41(3):247-61.
68. Cheng, P.J., Shaw, S.W. and Soong, Y.K. Association of fetal choroid plexus cysts with trisomy 18 in a population previously screened by nuchal translucency thickness measurement. *J Soc Gynecol Investig*, 13 (2006) 280-4.
69. Ouzounian, J.G., Ludington, C, Chan, S. Isolated choroid plexus cyst or echogenic cardiac focus on prenatal ultrasound: is genetic amniocentesis indicated? *Am J Obstet Gynecol*, 196 (2007) 595 e1-3

70. Bunduki V, Ruano R, Miguelez J, Yoshizaki CT, Kahhale S, Zugaib M. Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Feb;21(2):156-60.
71. Moreno-Cid M, Rubio-Lorente A, Rodríguez MJ, Bueno-Pacheco G, Tenías JM, Román-Ortiz C, Arias Á. Systematic review and meta-analysis of performance of second-trimester nasal bone assessment in detection of fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Mar;43(3):247-53.
72. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, Viora E. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Jul;22(1):36-9.
73. Odibo AO, Sehdev HM, Sproat L, Parra C, Odibo L, Dunn L, Macones GA. Evaluating the efficiency of using second-trimester nasal bone hypoplasia as a single or a combined marker for fetal aneuploidy. *J Ultrasound Med.* 2006 Apr;25(4):437-41
74. Shanks AL, Odibo AO, Gray DL. Echogenic intracardiac foci: associated with increased risk for fetal trisomy 21 or not? *J Ultrasound Med.* 2009 Dec;28(12):1639-43.
75. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, Porter TF, Cuckle HS, Fuchs K, Sullivan L, Comstock CH, Saade GR, Eddleman K, Gross S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Bianchi DW, D'Alton ME. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. First and Second Trimester Evaluation of Risk Research Consortium. *Obstet Gynecol.* 2009 Dec;114(6):1189-96.
76. Bottalico, J.N., Chen, X., Tartaglia, M., Rosario, B., Yarabothu, D. and Nelson, L. Second-trimester genetic sonogram for detection of fetal chromosomal abnormalities in a community-based antenatal testing unit. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33 (2009) 161-8.