

Obstetriskt ultraljud och prenatal diagnostik i första trimestern

TIDIG UPPTÄCKT AV KROMOSOMAVVIKELSER, MISSBILDNINGAR OCH GRAVIDITETSKOMPLIKATIONER GER FÖRDELAR

Peter Malcus,
docent, kvinnokliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund
● peter.malcus@med.lu.se

Peter Conner,
docent, överläkare, Centrum för fostermedicin, patientområde graviditet och förlösning, Karolinska universitetssjukhuset; båda medlemmar, Graviditetsregistrets styrgrupp, Stockholm

Begreppet tidig fosterdiagnostik innebär för många utanför vår profession enbart att man med hjälp av ett invasivt prov tar reda på om en gravid kvinna bär ett foster med trisomi 21. I en nära framtid kommer sannolikt kostnaden för icke-invasivt prenatalt test (NIPT) att minska påtagligt och göra att detta test blir den primära metoden för detektion av kromosomavvikelse i tidig graviditet. Det finns en uppenbar risk för att beställare och sjukvårdshuvudmän då vill överge den tidiga ultraljundsundersökningen till förmån för NIPT.

Denna översikt redovisar andra fördelar och möjligheter med utvidgad ultraljundsundersökning av fostret och graviditeten redan i första trimestern.

Aktuell situation i Sverige

All fosterdiagnostik i Sverige är frivillig, och KUB-test (kombinerat ultraljud och biokemiskt test) är ett av de alternativ som gravida kvinnor kan bli erbjudna. För att kvaliteten och resultaten av KUB-testen ska bli så optimala som möjligt är det bra om alla gravida oavsett ålder och bakgrund erbjuds testet. Precisionen i testet blir sämre och den testpositiva gruppen tenderar att bli större om endast äldre kvinnor erbjuds testet.

Av etiska skäl, om bl a rättvise- och autonomiprinciperna tillämpas, är det olyckligt om informationen och erbjudanden om fosterdiagnostik skiljer sig markant mellan olika landsdelar. Tyvärr är det så i Sverige. Vissa landsting eller regioner erbjuder alla gravida kvinnor KUB-test, några erbjuder vid ålder >35 år, ett landsting vid ålder >33 år och tre landsting erbjuder det inte alls. Det är samtidigt en realitet att kvinnor med högre socioekonomisk status söker privat och själva betalar kostnaden för fosterdiagnostik under sin graviditet.

När ytterligare en ny metod som NIPT introduceras känns det viktigt för framtiden att den inkorporeras med de befintliga metoderna och används på ett kostnadseffektivt sätt. NIPT bör också kvalitetssäkras och monitoreras via nationella kvalitetsregister på samma sätt som KUB, i enlighet med nationella riktlinjer

framtagna av Svensk förening för obstetrik och gynekologi.

Diagnostik av numeriska kromosomavvikelse

Med tidig fosterdiagnostik menas i dag undersökning för att upptäcka kromosomavvikelse, strukturella avvikelser (missbildningar) eller vissa ärftliga sjukdomar vid 11-14 veckors gestationsålder. Detta kan göras antingen som en riskbedömning med en kombination av ultraljundsundersökning och biokemisk analys av maternella serummarkörer eller genom invasiva diagnostiska ingrepp, t ex fostervattenprov/moderkaksprov.

Den vanligaste kromosomavvikelsen, trisomi 21, uppstår vid ca 1:700 graviditeter och orsakar Downs syndrom hos barnet, vilket är behäftat med varierande grad av mental retardation och strukturella missbildningar som hjärtmissbildningar eller avvikelser i gastrointestinalkanalen och urinvägarna.

De näst vanligaste numeriska kromosomavvikelserna, trisomi 13 och 18, är 3-7 gånger mer sällsynta och i princip alltid associerade med allvarliga missbildningar som kan upptäckas med ultraljud redan i första trimestern. Sannolikheten att föda ett barn med trisomi 21 ökar med den gravida kvinnans ålder och är ca 1:300 vid 35 år och 1:100 vid 40 års ålder. I Sverige har vi sedan 1970-talet haft ett lagstadgat krav på att blivande föräldrar ska erbjudas information om möjligheterna till fosterdiagnostik. Diagnostik av kromosomavvikelse

HUVUDBUDSKAP

- Riskvärdering med kombinerat ultraljud och biokemiskt test (KUB) är en etablerad metod med hög detektionsförmåga av kromosomavvikelse i första trimestern. Funktionen är dock beroende av att undersökningen genomförs vid optimal tidpunkt och att de olika delarna kvalitetssäkras.
- En ökande andel gravida önskar information och erbjudande om tidig fosterdiagnostik.
- Icke-invasivt prenatalt test (NIPT) kommer att utgöra en sekundär screeningmetod de närmaste åren och i första hand erbjudas gravida kvinnor där KUB visat ökad risk för kromosomavvikelse.
- En majoritet av allvarliga fostermissbildningar kan upptäckas tidigt.
- I framtiden kommer man sannolikt att kunna identifiera även andra typer av riskgraviditeter i första trimestern.

»Av etiska skäl ... är det olyckligt om informationen och erbjudanden om fosterdiagnostik skiljer sig markant mellan olika landsdelar.«



Figur 1. Nackuppklärningsmätning i midsagittalplanet vid ultraljudsundersökning av foster i vecka 12. Mätpunkter för maximal nackuppklärninng markerade med kryss (vid pilar).

se kan fås endast via genetisk analys av fosterceller ut-hämtade via fostervattenprov (amniocentes) eller genom moderkaksprov (korianvillibiopsi) som kan utföras vid 15 respektive 10 fullgångna graviditetsveckor [1].

Metod att mäta fostrets nackuppklärninng utvecklades

Tidigare hade man i årtionden använt moderns ålder som urvalsmetod för att erbjuda fosterdiagnostik och ge möjlighet till prenatal diagnos av trisomi 21 [2]. Successivt ökande genomsnittsålder hos gravida kvinnor och risk för missfall efter invasiv provtagning har gjort att en sådan policy inte kan anses vara medicinskt försvarbar. Metoden med ultraljud och mätning av fostrets nackuppklärninng (NUPP) utvecklades vid Fetal Medicine Foundation vid King's College i London under 1990-talet (Figur 1). Med en kombination av fostrets nackuppklärninng och den gravida kvinnans ålder kunde ca 75 procent av foster med trisomi 21 detekteras om ca 5 procent av de undersökta hade positivt test och erbjöds invasivt prov [3].

Detta var en klar förbättring jämfört med tidigare policy som tillämpats i decennier, där enbart maternell ålder (≥ 35 år) användes som indikation för att erbjuda invasivt test. Detektionsfrekvensen var då 30-40 procent samtidigt som 90 gravida kvinnor måste provas för att detektera 1 fall av trisomi 21 [2]. Genom att komplettera ultraljudsundersökningen av fostrets nackuppklärninng med analys av fritt beta-hCG (humant koriongonadotropin) och PAPP-A (graviditetsassocierat plasmaprotein A) i maternellt serum höjdes detektionsgraden till ca 90 procent vid KUB om ca 4 procent av de undersökta hade förhöjd risk [4, 5].

Den riskberäkningsalgoritm man använde vid Fetal Medicine Foundation var utvecklad i en brittisk gravid population; referensvärden för både ultraljudsparametrar och biokemiska parametrar visade sig stämma mindre väl med förhållanden i andra länder. En ny riskberäkningsalgoritm för en svensk population konstruerades baserad på data från 21 000 gravida [2, 6].

Fosterdiagnostikregistret säkrar kvalitet

Sedan 2006 har vi i Sverige registrerat data från 225 000 KUB-test med denna riskberäkningsalgoritm, och resultaten är helt jämförbara med dem vid Fetal Medicine Foundation [5]. Riskberäkningen utförs av

utbildade och licensierade användare via Fosterdiagnostikregistret, vilket sedan 2013 är en del av Graviditetsregistret.

Initialt deltog endast två Stockholmskliniker, och registret har successivt byggts ut för att i nuläget ha närmare 30 enheter anslutna över hela landet, vilket representerar ca 75 procent av samtliga KUB-test i Sverige årligen. Genom ett webbaserat system har en nationell databas byggts upp där distributioner av mätdata från samtliga enheter kan följas liksom resultat från de sex biokemiska laboratorerna.

Central monitorering möjliggör både justering av algoritmen och kvalitetssäkring av metoden när fler enheter ansluter sig. Registret utför årliga revisioner då operatörer som har för få undersökningar eller avvikande distributioner på sina ultraljudsmätningar kan göras uppmärksamma på detta och förändra sitt arbetssätt så att ett test håller samma kvalitet oavsett var i landet det är utfört.

KUB-testet kan följas upp med icke-invasivt test

Varje graviditet får en individuell riskbedömning av om fostret har trisomi 21 eller trisomi 13/18. Triploidier och könskromosomavvikelser får ofta ökad risk och kan upptäckas samtidigt. En kombinerad risk $>1:200$ anses vara förhöjd, och de blivande föräldrarna informeras mer utförligt och erbjuds möjlighet att gå vidare med ytterligare utredning. Efter 14 fullgångna graviditetsveckor kan KUB-testet inte säkert skilja mellan sjuka och friska foster.

Hittills har man kunnat erbjuda endast invasivt test för att diagnostisera sjuka foster hos de knappt 5 procent som upptäcks ha förhöjd risk. Den invasiva provtagningen kan dock vara associerad med en liten ökad risk för missfall [7]. Numera kan dock samma grupp även erbjudas NIPT, som är ett icke-invasivt test med mycket hög sensitivitet och specificitet (99,9 procent) [8, 9] (Tabell 1).

NIPT är dock fortfarande ett relativt dyrt test, falskt positiva svar kan förekomma, och det prediktiva värdet är beroende på prevalensen av kromosomavvikelser i den population man undersöker. Svensk förening för obstetrik och gynekologi rekommenderar därför att testet tills vidare används endast som ett sekundärt screeningtest efter det att ökad risk upptäckts vid KUB-testet och att positiva testresultat vid NIPT konfirmeras genom invasiv provtagning [11].

Graviditetsregistret visar resultat av KUB

I Graviditetsregistrets årsrapport 2015 redovisas 34 796 undersökningar utförda med Graviditetsregistrets riskberäkningsalgoritm, varav 209 fall av kromo-

TABELL 1. Metoder för fosterdiagnostik [9, 10]. KUB = kombinerat ultraljud och biokemiskt test; NIPT = icke-invasivt prenatalt test.

| Test | Sensitivitet, procent | Specificitet, procent | Positivt prediktivt värde, procent |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|
| ● KUB, trisomi 21 | 92 | 96 | 10 |
| ● KUB, trisomi 13/18 | 73 | 99 | 28 |
| ● NIPT, trisomi 21 | 99 | 99 | 81 |
| ● NIPT, trisomi 13/18 | 91/96 | 99 | 50/90 |

somavvikelser [10]. Trots att en formell åldersgräns på ≥ 35 år tillämpas i flera regioner och landsting, har andelen gravida < 35 år i hela landet som genomgår KUB-test sedan 2010 successivt ökat från 50 procent till ca 65 procent. Andelen testpositiva med förhöjd risk $> 1:200$ var 4,3 procent. Totalt är det fortfarande mindre än hälften av alla gravida i landet som genomgår riskbedömning och strukturerad ultraljudsundersökning under första trimestern.

År 2015 redovisas en detektionsfrekvens av trisomi 21 och samtliga kromosomavvikelser på 92 procent respektive 89 procent (Tabell 2). Man kan i Graviditetsregistrets rapport se stora skillnader i maternell åldersprofil i landet mellan dem som erbjuds KUB: 18 procent är > 35 år i Örebroregionen, där erbjudandet är generellt till samtliga gravida kvinnor, jämfört med 57 procent i Västra Götalandsregionen där en åldersgräns på 35 år används.

Efter introduktionen av NIPT-testet ökar andelen gravida kvinnor som trots låg risk påvisad med KUB-test ändå går vidare med fortsatt utredning av fostrets karyotyp: från 1,3 procent 2006-2015 till 2,2 procent enbart under 2015. Orsaken till utökad utredning under graviditeten kan vara att man vid rutinultraljudsundersökningen i graviditetsvecka 18 upptäckt en misstänkt fosteravvikelse. En orsak kan också vara att NIPT-testet anses mer lättillgängligt och nu används i större utsträckning hos gravida med kvarstående oro.

Fosterdiagnostik handlar om mer än trisomier

Fosterdiagnostik handlar inte enbart om att upptäcka foster med allvarliga kromosomavvikelser. I Sverige har vi under de senaste 10 åren byggt upp kompetens och erfarenhet av undersökningar under första trimestern hos barnmorskor och obstetrikere med specialutbildning och certifiering i ultraljudsdiagnostik. Med välutbildade ultraljudsoperatörer, förfinad apparatur och nya analysmetoder är det möjligt att upptäcka allvarliga fosteravvikelser och prognostisera sjukdomar redan i tidig graviditet.

Eftersom ultraljud kan alstra värme i vävnad, vilket potentiellt kan påverka fostret, ska undersökningen genomföras enligt ALARA-principen (as low as reasonably achievable) så att så små energimängder som möjligt tillförs fostret.

En stor nackuppkläring i vecka 11-14 är även hos euploida foster associerad med strukturella missbildningar och genetiska syndrom. Vid nackuppkläring > 95 :e centilen (3,5 mm) finner man missbildningar hos 7 procent respektive 46 procent vid en spalt $> 6,5$ mm [12]. Sambandet omfattar missbildningar i de flesta organsystemen, såsom diafragmabräck, bukväggsbräck, skelettdysplasier, urinvägsmisbildningar och kongenitala hjärtvitier.

Hjärtfel är en av de vanligaste medfödda missbildningarna; risken ökar med stigande nackuppkläring från 3 procent vid 3,5-4,4 mm till 30 procent vid $> 6,5$ mm [12]. I en nyligen publicerad metaanalys av ett tjugotal studier inkluderande knappt 80 000 graviditeter beräknades att 51 procent av fosteranomalier kan upptäckas redan i graviditetsvecka 12, och det tycks som om användande av strukturerat protokoll eller checklista vid undersökningen ökar sensitiviteten [13, 14].

Rutinultraljudsundersökningen i graviditetsvecka

TABELL 2. Detektionsgrad av kromosomavvikelser samt andel undersökta med förhöjd risk enligt NUPP (nackuppkläringstest) respektive KUB (kombinerat ultraljud och biokemiskt test) vid samtliga enheter anslutna till Graviditetsregistret 2015.

| N = 34 796 | NUPP (procent) | KUB (procent) | Förhöjd risk, procent |
|---------------------------|----------------|---------------|-----------------------|
| ● Trisomi 21, n = 131 | 101/131 (77) | 121/131 (92) | 3,8 |
| ● Trisomi 18, n = 43 | 30/43 (70) | 36/43 (84) | 0,5 |
| ● Trisomi 13, n = 9 | 6/9 (67) | 6/9 (67) | 0,5 |
| ● Triploidi, n = 10 | 3/10 (30) | 10/10 (100) | |
| ● Turners syndrom, n = 16 | 13/16 (81) | 14/16 (88) | |
| ● Totalt, n = 209 | 153/209 (73) | 187/209 (89) | 4,3 |

18-20 bör kvarstå eftersom vissa strukturer i hjärnan utvecklas först då och en del missbildningar, t ex bilateral njuragenesi, inte ger upphov till symtom förrän senare i andra trimestern och kan missas vid en tidig undersökning.

Öppna ryggmärgsbräck är nästan lika vanliga som kromosomavvikelser, och hittills har nästan inga fall kunnat upptäckas förrän vid rutinultraljudsundersökningen i vecka 18-20. Upptäckten att de flesta foster med neuralrörsdefekt har typiska förändringar i bakre skallgropen och förhållandevis litet huvud för gestationsåldern gör att sannolikt många fler fall kommer att bli diagnostiserade redan i vecka 12 eller åtminstone föranleda utvidgad undersökning med vaginalt ultraljud eller tidigarelagd rutinultraljudsundersökning vid misstänkta fynd [15].

Datering av graviditeten kan vara avgörande

Säker datering av graviditeten är en förutsättning för optimal övervakning och planering av obstetriska interventioner. Tidiga tillväxthämningar kan ha börjat manifesteras sig redan i graviditetsvecka 18-20, och en så säker datering som möjligt är helt avgörande för beslut om förlossning vid den kritiska tidpunkten för fetal viabilitet kring 22-24 veckor.

Fel i dateringen på endast några dagar kan medföra att onödiga interventioner genomförs vid en graviditet där förutsättningar för neonatal överlevnad saknas.

Graviditetslängden kan bestämmas med hjälp av mätning av fosterhuvudets biparietaldiameter (BPD) från ett mått på 21 mm, vilket motsvarar ca 12 fulla graviditetsveckor [16].

Bedömning av korionicitet vid tvillinggraviditet

Vid tvillinggraviditet är bedömning av korionicitet en helt avgörande faktor för att planera graden av övervakning och behov av kontroller. En bedömning av skiljeväggen kan med närmast 100-procentig säkerhet avgöra korioniciteten i graviditetsvecka 11-13, men bilden blir mer svårtolkad längre fram i andra trimestern. Tvillingar som felaktigt bedömts som dikorioniska kommer då inte att erbjudas adekvat övervakning för att förhindra perinatal mortalitet eller morbiditet vid en komplikation som företrädesvis uppstår hos enäggstvillingar.

Tvillingtransfusionsyndrom har obehandlat en mortalitet på ca 80 procent och drabbar 10-15 procent

av monokorioniska tvillingar. Tidig upptäckt och behandling med laserkoagulation av placentaanastomoser kan rädda en majoritet av dessa barn [17].

Övervakning av graviditetskomplikationer

Graviditetskomplikationer som preeklampsi och intrauterin tillväxthämning är betydligt vanligare än medfödda missbildningar eller kromosomavvikelser. Svår preeklampsi som debuterar före 34 graviditetsveckor står för en stor andel av både maternell och perinatal mortalitet och morbiditet. Kostnader för vården av sjuka gravida kvinnor och barn som måste lösas prematurt är betydande.

Vid Fetal Medicine Foundation vid King's College i London har man tagit fram algoritmer där man utvärderar maternella karakteristika, mäter maternellt blodtryck och analyserar PAPP-A och PlGF (placenta-tillväxtfaktor) i serum; PAPP-A och PlGF är biokemiska markörer för nedsatt placenta-funktion och angiogenes. Detta kan prognostisera risken för utveckling av tidig intrauterin tillväxthämning och preeklampsi.

Detta kan som tillägg till KUB-testet förbättra testets förmåga att detektera kromosomavvikelser och minska antalet falskt positiva prov [18].

Lågdosterapi med 150 mg acetylsalicylsyra dagligen har visat sig kunna förebygga svår tidig preeklampsi eller intrauterin tillväxthämning hos 80 procent om förhöjd risk identifieras i första trimestern och maternell behandling påbörjas före 16 gestationsveckor [19, 20]. Resultaten från en stor prospektiv randomiserad multicenterstudie (ASPREE) förväntas under 2017; om även dessa visar en övertygande effekt lär frågan om nationell screening i första trimestern aktualiseras även i Sverige.

Alla gravida bör erbjudas tidig ultraljudsundersökning

Det kommer även i framtiden att vara viktigt att bibehålla kompetens och erfarenhet av kvalificerade ultraljudsundersökningar för alla de fall där primär screening med NIPT visar oklara eller osäkra resultat. Det positivt prediktiva värdet för trisomi 21 vid NIPT är 81 procent och betydligt lägre vid de mer ovanliga kromosomavvikelserna trisomi 13/18 och Turners syndrom.

En ultraljudsundersökning kan då avslöja om det finns missbildningar eller ultraljudsmarkörer som indikerar kromosomavvikelse samt ge vägledning inför fortsatt diagnostik hos de 2-4 procent av fallen där NIPT-analysen misslyckats, oftast beroende på låg halt fri fetal DNA-fraktion, där man erfarenhetsmässigt vet att aneuploidier är vanligare. Placenta-mosaicism, missfall och tvillinggraviditeter där ett foster dött tidigt är också kliniskt relativt vanliga situationer där kompletterande utredning med ultraljud är avgörande [21].

Sammanfattningsvis finns det många skäl att behålla och även utöka erbjudandet till alla gravida kvinnor om en kvalificerad ultraljudsundersökning i första trimestern. Allvarliga strukturella avvikelser kan identifieras, vilket ger blivande föräldrar mer tid och bättre förutsättningar för att informeras om det kommande barnets tillstånd och ibland även kunna avbryta graviditeten tidigare på ett sätt som både är medicinskt säkrare och upplevs mindre traumatiskt. Komplicerade tvillinggraviditeter och ökad risk för

svår preeklampsi kan identifieras redan i första trimestern; då kan såväl adekvat övervakning som behandling erbjudas, till gagn för både den gravida kvinnan och den obstetriska vårdkedjan. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2017;114:EM6F*

REFERENSER

1. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard O. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):19-24.
2. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: a randomized controlled trial in 39,572 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(6):537-45.
3. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, et al. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group.* *Lancet.* 1998;352(9125):343-6.
4. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):7-15.
5. Conner P, Westgren M, Marsk A, et al. Combined ultrasound and biochemistry for risk evaluation in the first trimester: the Stockholm experience of a new web-based system. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(1):34-8.
6. Kublickas M, Crossley J, Aitken D. Screening for Down's syndrome in the first trimester: combined risk calculation, methodology, and validation of a web-based system. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(6):635-8; 7p following 8.
7. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):16-26.
8. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):156-73.
9. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1589-97.
10. Graviditetsregistret. Årsrapport 2015. https://www.medicinet.com/GR/app/Uploads/hemsida/dokumentarkiv/Årsrapport_2015_Graviditetsregistret_14_Webb.pdf
11. SFOG Riktlinje. Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik (NIPT) för trisomi 13, 18 och 21. 30 jun 2016. Stockholm: Svensk förening för obstetrik och gynekologi, Arbets- och referensgruppen för ultraljudsdiagnostik; 2016. https://www.sfog.se/media/298967/sfog_riktlinje_nipt.pdf
12. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1005-21.
13. Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1160-7.
14. Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, et al. Systematic review of first trimester ultrasound screening in detecting fetal structural anomalies and factors affecting screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Epub 22 aug 2016. doi: 10.1002/uoq.17246
15. Chaoui R, Benoit B, Helling KS, et al. Prospective detection of open spina bifida at 11-13 weeks by assessing intracranial translucency and posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):722-6.
16. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, et al. Ultrasound dating at 12-14 or 15-20 weeks of gestation? A prospective cross-validation of established dating formulae in a population of in-vitro fertilized pregnancies randomized to early or late dating scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(1):42-50.
17. Akkermans J, Peeters SH, Klumper FJ, et al. Twenty-five years of fetoscopic laser coagulation in twin-twin transfusion syndrome: a systematic review. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(4):241-53.
18. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):e1-12.
19. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):402-14.
20. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):491-9.
21. Sonek JD, Cuckle HS. What will be the role of first-trimester ultrasound if cell-free DNA screening for aneuploidy becomes routine? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(6):621-30.

SUMMARY

Prenatal first trimester fetal diagnosis in Sweden today and in the future

The combined first trimester test for detection of trisomy 21 has been available in Sweden the last 10 years but the uptake among pregnant women is still less than 50% and varies largely between different regions. The non-invasive prenatal test (NIPT) has been introduced and is currently recommended to be used as a secondary test only in those women who have an increased risk following the combined test. With falling costs for NIPT and a general offer of this test as a primary screening tool to all women there is concern that the first trimester ultrasound scan will be abandoned. There are however many arguments for retaining the scan and use this examination to clarify unclear NIPT results, detect major structural malformations, date pregnancies, determine chorionicity in twins and predict and treat preeclampsia already in the first trimester.