

Fósturgreining og meðgöngusjúkdómar, undirsérgrein fæðinga- og kvensjúkdómalækninga

Yfirlitsgrein

Hildur Harðardóttir
læknir

Kvinnadeild Landspítala og læknaeild Háskóla Íslands.

hhardard@gmail.com

Fósturgreining og meðgöngusjúkdómar er hratt vaxandi undirsérgrein fæðingalækninga sem lýtur að heilsu móður og fósturs.

Inngangur

Stærsta ósk verðandi foreldra er að barn þeirra verði heilbriggt og eru þeir tilbúnir til að leggja sitt af mörkum til að stuðla að heilbrigði ófædda barnsins. Það er þó staðreynd að um það bil 2-3% nýfæddra barna eru með meðfædda missmíð.¹ Orsakirnar geta verið margvíslegar, margslungnir erfða- og umhverfisþættir og ýmis lyf en að stórum hluta eru orsakirnar óþekktar. Hlutverk lækna og annars heilbrigðisstarfsfólks er að veita leiðbeiningar og ráð varðandi þekkta fyrirbyggjandi þætti og hvað ber að forðast. En þegar vandamál greinast er það hlutverk FM-lækna að bregðast við þeim á meðgöngu og nýburalækna á nýburaskeiði. Sérgreinin fósturgreining og meðgöngusjúkdómar var fyrst viðurkennd hér á landi árið 2015 sem undirsérgrein við fæðinga- og kvensjúkdómalækningar þegar breyting var gerð á reglugerð um sérfræðileyfi.²

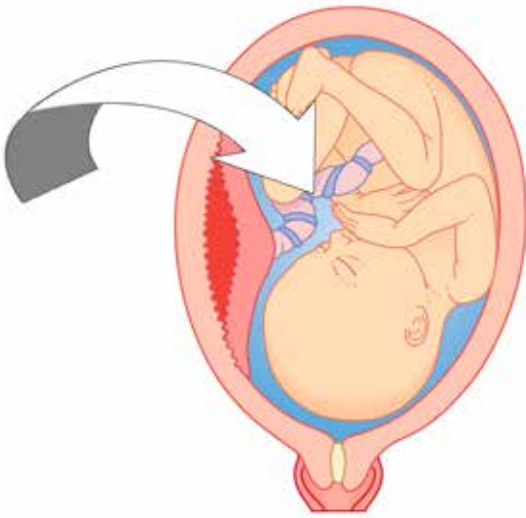
Örar framfarir í myndgreiningu, einkum óm- og segulóm-skoðunum ásamt framförum í sameindagreiningum (*molecular diagnostics*), auk möguleika á meðferð og aðgerðum á fósturi í móðurkviði gera FM að einum helsta vaxtarbroddi heilbrigðisþjónustu á meðgöngu. Margar sérgreinar lækisfræðinnar þurfa að koma að málum við greiningu og meðferð fóstursins sem sjúklings, svo sem nýburalækna, barnahjartalækna, erfðalækna, röntgenlækna og barnaskurðlækna svo dæmi séu tekin. Víða erlendis

ÁGRIP

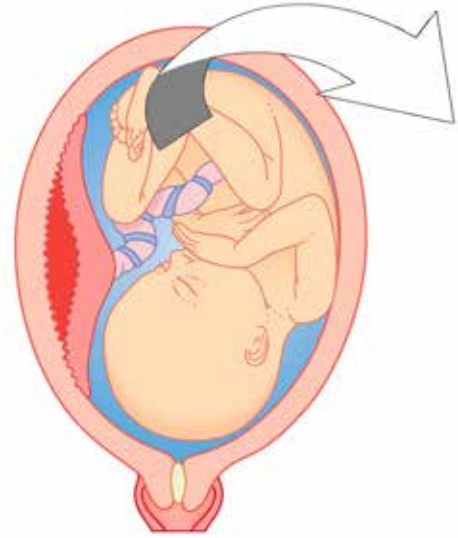
Lækisfræði fósturs er undirsérgrein fæðinga- og kvensjúkdómalækninga og lýtur að rannsóknum á þróun, vexti og sjúkdómum fóstura. Það má telja eðlilegt að hafa eina sérgrein fyrir þá órjúfanlegu heild sem móðir og fóstur mynda og er íslenska undirsérgreinin í samræmi við það og ber heitið fósturgreining og meðgöngusjúkdómar (FM). Stórstígar framfarir hafa átt sér stað í FM hvað varðar myndgreiningu fóstura með ómskoðun og segulómun. Einnig á sviði erfða- og sameindalækisfræði við sjúkdómsgreiningar með kjarnsýrutækni auk þess sem aðgerðir á fósturum eru nú mögulegar í vissum tilfellum. Í vinnu við fósturgreiningar er samstarf við fjölmarga aðra sérfræðinga mikilvægt, til dæmis nýburalækna, barnalækna í ýmsum undirsérgreinum, barnaskurðlækna, erfðalækna og lækna sem vinna á sviði myndgreiningar. Í stærri samfélögum starfa FM-læknar gjarnan sem ráðgefandi fyrir fæðingalækna og aðra sérgreinalækna auk þess að vinna við fósturskimanir, greiningar og meðferð. Hér á landi er sérhæfing styttra á veg komin. Hér eru tekin dæmi um verkefni FM-lækna og lýst hvernig tækni framfarir hafa breytt fósturskimun fyrir litningafrávikum, eftirliti og meðferð við rhesus-varnir auk aðgerða á fósturskeiði. Þá er sagt frá samstarfi norrænna FM-lækna.

innifelur sérgreinin einnig sjúkdóma hjá þunguðum konum og kallast á ensku *Maternal-Fetal Medicine*.

Áður fyrr var konum með alvarlega undirliggjandi sjúkdóma gjarnan ráðlagt að eignast ekki börn. Þær sættu sig oft við þann úrskurd en nú eru breytt viðhorf og konur sætta sig síður við að veikindi þeirra setji þeim takmörk hvað varðar barneignir. Sjúkdómur móður getur þýtt ævilanga lyfjagjöf sem ef til vill samrýmist ekki meðgöngu vegna fósturskemmandi áhrifa og er álitamál hvernig eigi að leysa það. Ætti verðandi móðirin að sleppa lyfjatöku á kostnað verra heilsufars til lengri tíma eða taka lyfið og fylgjast með því hvort það hafi áhrif á fósturið? Stundum eru áhrif sjúkdóms móður á framgang meðgöngunnar þekkt, bæði hvað varðar fósturþroska og líkur á fyrirburafæðingu eða önnur vandamál en í mörgum tilfellum eru þessi áhrif óviss eða alls ekki þekkt. Einnig þarf að huga að áhrifum meðgöngunnar á sjúkdóm móður. Sem dæmi má nefna undirliggjandi hjartasjúkdóm þar sem hin mikla aukning á blóðmagni sem fylgir meðgöngu veldur auknu álagi á hjarta móður og getur til dæmis leitt til hjartabilunar. Sé verðandi móðir með alvarlegan undirliggjandi sjúkdóm sem skerðir lífslíkur hennar, þarf að ræða möguleg áhrif hans á meðgönguna og einnig áhrif meðgöngunnar á undirliggjandi sjúkdóm. Loks þarf að meta



Mynd 1. Áhrif undirliggjandi sjúkdóms móður á meðgöngu.



Mynd 2. Áhrif meðgöngu á undirliggjandi sjúkdóm móður. Myndir/Getty Images.

Hefur sjúkdómur móður áhrif á fósturvöxt og þroska, tíðni meðfæddra missmiða eða hvort fæðing verður fyrir fulla meðgöngu?

Dæmi: insúlínháð sykursýki móður.

Ef sykurstjórnun er slæm á fyrsta þriðjungi meðgöngu aukast líkur á fósturláti og meðfæddri missmið fósturs. Einnig eru meiri líkur á fyrirburafæðingu, að barnið verði of stórt og að legvatn verði of mikið. Fylgikvillar við fæðingu eru algengari, til dæmis axlarklemma og afleiðingar hennar. Loks eru auknar líkur á fæðingarinngrípum vegna ofvaxtar fósturs og skaða tengdum því. Vandamál nýburans geta verið margvísleg og eru vel þekkt en hástígt þess er sykursýkiheilkenni (*diabetic fetopathy*).

Getur meðganga valdið versnun á sjúkdómsástandi móður? Eru áhrif meðgöngu tímabundin meðan á meðgöngu stendur eða til frambúðar?

Dæmi: meðfæddur hjartagalli móður.

Á meðgöngu minnkar mótstaða í útlímæðum sem lækkar blóðþrýsting. Blóðmagn eykst um 30-50% og til að mæta því verður aukning á útfalli hjartans og hjartsláttartíðni móður eykst. Það fer eftir undirliggjandi vanda hvort hjarta móðurinnar getur svarað þessu álagi. Ef til dæmis er um að ræða þrengingu í mitorloku getur álag vegna meðgöngu leitt til hjartabilunar og/eða hjartsláttartruflana.

hvort meðganga sé skynsamleg vegna aðstæðna. Það getur verið alger frábending fyrir meðgöngu ef heilsa móðurinnar versnar eða ef líf hennar er í hættu vegna meðgöngunnar. Sem dæmi má nefna konu með Marfans-heilkenni með víkkun á ósæðarrót og hættu á ósæðarflysjun sem getur leitt til dauða.³

Mæðradauði er í dag fjarlæg hugsun enda er tíðnin nú aðeins brot af því sem áður var, eða um 4-5/100.000 fæðingar.^{4,5} Til sam-anburðar var tíðni mæðradauða á Íslandi við upphaf 20. aldar um 400/100.000 fæðingar.⁶ Það jafngildir því að um 16 konur létust árlega í tengslum við meðgöngu eða fæðingu en í dag deyr að meðaltali ein kona á 10 ára fresti vegna þess.

Setji meðgangan heilsu móður í hættu hefur það um leið áhrif á heilsu fósturs þar sem vöxtur þess og heilsa er háð heilsu móðurinnar. Mikilvægt er að missa aldrei sjónar á því að heilsa móðurinnar er í forgrunni, að tryggja þarf heilsu hennar áður en hugað er að heilsu fósturs.

I. SKIMANIR Á MEÐGÖNGU

Skimun fyrir sýkingum. Grunnhugsunin er að skima fyrir sýkingum þar sem meðferð bætir horfur, annaðhvort móður eða barns, eða beggja. Í leiðbeiningum frá Embætti landlæknis er mælt með að skima sé fyrir einkennalausri sýklamigu, lifrabólgu B, HIV, rauðum hundum og sárasótt og ef slíkar sýkingar eru til stað-

ar má setja inn meðferð sem bætir hag móður og fósturs.⁷ Löng hefð er fyrir því að skima fyrir mótfevnum rauðra hunda hér á landi og þekkt er að veiran er fósturskemmandi, en bólusetning hófst árið 1977 fyrir konur á barneignaldri og 1989 fyrir alla.⁸ Mælt er með skimun samkvæmt áhættuþáttum fyrir lifrabólgu C líkt og víðar,⁹ en sums staðar er mælt með skimun fyrir alla.¹⁰ Ekki er mælt með almennri skimun fyrir klamydíu en hins vegar er mælt með að skima ef áhættuþættir eða einkenni eru til staðar.⁷ Skimun fyrir cytomegalo-veiru og bogfrymilsýkingum þykja ekki skila ávinningi fyrir móður eða barn.⁷ Skimun fyrir streptókokkum af hjúngerð B (GBS) hefur lengi verið til umræðu hér á landi og verið umdeild. Í Bretlandi leggjast samtök fæðingalækna gegn slíkri skimun¹¹ en samtök bandarískra fæðingalækna mæla með skimun allra við 35.-37. viku og síðan meðferð í fæðingu hjá þeim konum sem fá jákvæða ræktun.¹² Leiðbeiningar landlæknis mæla ekki með almennri skimun fyrir GBS á meðgöngu en verklagsreglur Landspítala fela í sér meðhöndlun við GBS ef ræktun frá móður hefur verið jákvæð á meðgöngunni í þvagi eða frá leggöngum, ef um fyrirburafæðingu er að ræða og ef móðir fær hita í fæðingu.¹³

Skimun fyrir meðfæddri missmið og litningafrávikum. Grunnhugsunin er að skima fyrir litningafrávikum og meðfæddri missmið fóstura og veita verðandi foreldrum ráðgjöf þar að lútandi. Stundum er hægt að setja inn meðferð á fósturskeiði til að bæta horfur, í öðrum tilfellum að undirbúa fæðingu og veita meðferð á

nýburaskeiði. Ef vandinn samrýmist ekki lífi eða er metinn alvarlegur er framhald meðgöngu val verðandi foreldra.

Öllum stendur til boða mat á líkum á litningafrávikum og meðfæddri missmíð við 11.-14. og 20 vikna meðgöngu. Markviss ómskoðun við 11.-14. vikna með mælingu á hnakkabykkt og mati á byggingu fósturs fer fram á Akureyri og í Reykjavík en mæling lífefnavísa (frítt β -hCG og PAPP-A) er aðeins gerð á rannsóknarstofu Landspítala. Ef móðirin býr langt frá þessum stöðum er gerð snemmómskoðun í heimabyggð til að staðfesta þungun í legi og ákvarða meðgöngulengd. Síðan koma þær konur/pör sem þess óska í samþætt líkindamat með ómskoðun og blóðprufu, annaðhvort á Akureyri eða í Reykjavík. Ef móðirin býr á landsbyggðinni taka sjúkratryggingar þátt í ferðakostnaði í samræmi við reglugerð um greiðslu ferðakostnaðar sjúkratryggðra nr. 871/2004. Markviss ómskoðun við 20 vikur er í boði á Landspítala, Akranesi, Ísafirði, Sauðárkróki, Akureyri, Neskaupstað, Selfossi og Keflavík.

Litningafrávik og samþætt líkindamat við 11-14 vikur. Skimad er fyrir litningaþrístæðum 13, 18 og 21 með samþættu líkindamati (SPL) samkvæmt líkani frá Fetal Medicine Foundation.¹⁴ Skimunin er samkvæmt tilmælum Embættis landlæknis.¹⁵ Líkindamatið byggir á aldri móður og sögu, ásamt meðgöngulengd, mælingu á hnakkabykkt fósturs og lífefnavísunum fríu β -hCG og PAPP-A í blóði móður. Skimjávæð mörk eru sett við $\geq 1:100$ fyrir þrístæðu 21 og $\geq 1:50$ fyrir þrístæður 13 og 18. Næmi prófsins til að greina þrístæðurnar þrjár er um 90%.¹⁶ Sé skimun jákvæð er veitt ráðgjöf frá ljósmóður, lækni eða erfðaráðgjafa og þar upplýst um möguleika á greiningarprófi. Árið 2016 komu 3296 konur í SPL, 3041 á Landspítala og 255 á sjúkrahúsið á Akureyri. Af þeim fengu 98,5% þá niðurstöðu að líkur á litningaþrístæðum 13, 18 og 21 væru ekki auknar (skimneikvæð niðurstaða) og er rannsókn þá lokið. Hins vegar voru líkur á þrístæðum auknar (skimjávæð niðurstaða) hjá 1,5%. Af þeim völdu 84% að fara í greiningarpróf.¹⁷ Greining fer fram með legástungu, oftast með sýnatöku frá fylgjuvef (*chorionic villous sampling*) en stöku sinnum með sýnatöku frá legvatni. Gerð er litningarannsókn (*karyotyping*) á fylgjuvefssýninu en ef litningagerð fósturs er eðlileg og meðfædd missmíð er til staðar er einnig gerð örflögugreining (*chromosomal microarray*). Þetta ár (2016) greindust 16 fóstur með litningafrávik og í 14 tilfellum var gert meðgöngurof, tvisvar varð sjálfkrafa fósturlát og eitt lifandi barn fæddist með þrístæðu 21.¹⁷ SPL getur einnig leitt til greiningar á einstæðu X og þrilitnun (*triploidy*).

Meðfædd missmíð við 11-14 vikur. Með ómskoðun er meðgöngulengd metin, fjöldi fóstura ásamt belgja- og fylgjuskipan

Fósturskimun við 11-14 vikur

Framkvæmd er markviss ómskoðun þar sem meðgöngulengd er metin ásamt fjölda fóstura. Belgja- og fylgjuskipan (*amniocity and chorionicity*) fleirbura er ákvörðuð. Kannað er hvort um meðfædda missmíð er að ræða sem hægt er að greina á þessum tíma. Þær konur/pör sem þess óska fá reiknað samþætt líkindamat varðandi líkur á litningaþrístæðunum 13, 18 og 21. Greitt er fyrir þessa skoðun, hvort sem um er að ræða ómskoðun eingöngu eða samþætt líkindamat. Skoðunin kostar 13,217 kr. án SPL og 15.917 kr. með SPL (verð sept. 2019).

þeirra og bygging fósturs metin með skipulögðum hætti. Þessi skoðun leiðir til þess að árlega greinast um 10-15 alvarleg tilfelli af meðfæddri missmíð, oftast í miðtaugakerfi, útlimum, kviðvegg og nýrum.¹⁷ Almenn skimun við 11-14 vikur hófst árið 2003. Missmíð sem greinist við 11-14 vikur er oftast alvarlegri en missmíð sem greinist við 20 vikur og leiðir oftast til meðgöngurofs en missmíð sem greinist við 20 vikur. Árið 2015 greindust 10 fóstur með missmíð og lauk helmingi þeirra þungana með meðgöngurofi en í tveimur tilfellum varð fósturlát.¹⁷ Um var að ræða alvarleg vandamál, oftast í miðtaugakerfi, stoðkerfi eða þvagfærum.

Aðrar aðferðir til að skima fyrir litningafrávikum. Víða erlendis hafa verið þróaðar mismunandi útgáfur af fósturskimun á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu, oftast með ómskoðun og mælingu á hnakkabykkt en síðan bætt við ýmsum lífefnavísunum, á fyrsta og síðan aftur á öðrum þriðjungi meðgöngu.¹⁸ Með þessum hætti eykst næmi prófsins en með tilkomu fósturskimunar án inngríps (*non-invasive prenatal testing*; NIPT) eru SPL og aðrar skimanir með lífefnavísunum á hröðu undanhaldi.¹⁹

Skimun fyrir litningafrávikum með NIPT (*non-invasive prenatal testing*) er víða í boði til að skima fyrir algengustu litningaþrístæðum fóstura. American College of Genetics and Genomics (ACMG) mælir með að allar konur fái upplýsingar um að NIPT sé næmasta skimprófið fyrir þeim litningaþrístæðum sem hefð er að skima fyrir.²⁰ Ef þyngd móður er <90 kg er hægt að skima fyrir algengustu þrístæðunum (13, 18 og 21) frá 10 vikna meðgöngu með NIPT. Rannsóknin hefur sums staðar komið í stað fósturskimunar með SPL en kemur þó ekki í staðinn fyrir ómskoðun þar sem bygging fósturs er skoðuð. Rannsóknin hefur bæði verið skoðuð fyrir hópa kvenna með aukna áhættu og í almennu þýði og hefur endurtekið verið sýnt fram á næmi yfir 99% til að greina þrístæðu 21, um 98% fyrir þrístæðu 18 og 96% fyrir þrístæðu 13.^{19,21} Blóðprufa er tekin frá móður og erfðaeftni frá fylgju einangrað úr blóðvökva móður sem hægt er að nota til að greina hvort fóstrið hefur einhverja af litningaþrístæðunum 13, 18 eða 21. Einnig er hægt að skima fyrir frávikum í fjölda kynlitninga, til dæmis einstæðu á X litningi sem tengist Turner-heilkenni.²²

Hlutfall erfðaeftnis frá fósturi. Til þess að hægt sé að fá niðurstöðu úr NIPT-prófi þarf að vera nægjanlegt magn af erfðaeftni frá fósturi til staðar í blóðsýninu (*fetal fraction*). Lítið magn af erfðaeftni fósturs getur leitt til falsk-neikvæðra niðurstaðna en magnið þarf að vera að lágmarki 4% til að hægt sé að fá niðurstöðu.²³ Erfðaeftni í blóði móður kemur bæði frá móður og fóstur-fylgju einingunni. Þó fóstur og fylgja séu af sama uppruna er engu að síður vel þekkt að tíglun getur komið fyrir í fylgju sem ekki er til staðar hjá fósturi og það valdið misræmi í NIPT-svari. Erfðaeftni frá fósturi/fylgju má greina í blóði móður frá 5 vikum og er það allajafna til staðar í nægjanlegu magni við 10 vikur til að hægt sé að framkvæma NIPT. Ef prófið gefur ekki niðurstöðu vegna þess að *fetal fraction* er of lág er mælt með að taka nýtt sýni frá móður svo fremi að þyngd hennar sé <90 kg, annars er mælt með legvatnssýni til greiningar þar sem endurtekið blóðsýni er ekki líklegt til að gefa niðurstöðu. Við mikla offitu þarf að íhuga aðrar leiðir við fósturskimun.

Karolinska sjúkrahúsið í Stokkhólmi býður NIPT-þjónustu og hefur boðið Íslendingum að senda sýni þangað fyrir tilstilli Livio Reykjavík en þá ber sjúklingurinn sjálfur kostnaðinn. Sá kostn-

NIPT

Skimar fyrir frávikum í litningagerð. Þó NIPT sé eðlilegt er engu að síður mælt með ómskoðun við 11-14 og 20 vikur til að skoða byggingu fósturs, oftast þristæðum 13, 18 og 21 ásamt frávikum kynlitninga.

Með NIPT er algengast að skima fyrir litningaþristæðum 13, 18 og 21 og fjölda kynlitninga.

aður er fimmfaldur miðað við kostnað við SÞL í dag, eða 79.500 krónur á móti 15.917 krónum. Í völdum tilfellum eru sýni send frá Landspítala í NIPT-greiningu til Bandaríkjanna.

Við innleiðingu NIPT er skilyrði að notendur þjónustunnar hafi aðgang að viðeigandi ráðgjöf. Fræða þarf verðandi foreldra áður en prófið er gert, um eðli þess og inntak, og afla upplýsts samþykkis, annaðhvort munnlega eða skriflega. Einnig að bjóða ráðgjöf eftir skimun, með túlkun og útskýringu á niðurstöðum með viðeigandi fræðslu og eftirfylgd.

NIPT á Íslandi? Rætt hefur verið hvort innleiða eigi fósturskimun með NIPT hér á landi en ákvörðun hefur ekki verið tekin. Ómskoða þarf áður en NIPT er gert til að staðfesta lífvænleika fósturs, meta fjölda fóstura og ákvarða meðgöngulengd. Eftir 10 vikna meðgöngu er tekin blóðprufa frá móður og skimað fyrir litningaþristæðum 13, 18 og 21 og fjöldi kynlitninga metinn. Þegar NIPT-niðurstaða liggur fyrir er mælt með ómskoðun til að skima fyrir meðfæddri missmíð, við 11-14 vikur og við 20 vikna meðgöngu. Það grunnskipulag sem nú er við lýði með ómskoðunum við 11-14 og 20 vikur getur því staðið óbreytt en við 10 vikur bætist NIPT við.

Ef ofangreint skipulag verður innleitt eykst aðgengi kvenna á landsbyggðinni að fósturskimun en nú er SÞL aðeins gert á tveimur stöðum, Akureyri og Reykjavík. Fyrsta skrefið, ómskoðun við 8-10 vikur, er nú þegar í boði víða á landinu. NIPT-blóðprufuna má taka í heimabyggð og senda til Reykjavíkur. Næsta skref er ómskoðun við 11-14 vikur sem til þessa hefur aðeins farið fram á Akureyri og í Reykjavík. Nú hafa starfandi ljósmæður á Akranesi, Neskaupstað og Selfossi bætt við sig þjálfun í fósturómskoðunum og því geta skimanir fyrir meðfæddri missmíð við 11-14 og 20 vikur einnig farið fram þar. Þetta fyrirkomulag eykur aðgengi þeirra sem búa á landsbyggðinni að þjónustu við fósturskimun og dregur úr þörf á ferðalögum með tilheyrandi kostnaði og vinnutapi.

Skimun fyrir meðfæddri missmíð við 20 vikur. Ómskoðun við 20 vikna meðgöngu til að skima fyrir meðfæddri missmíð hófst hér á landi árið 1985.²⁴ Þá var lögð áhersla á ákvörðun meðgöngulengdar og greiningu fjölbura en í dag fara langflestar konur í ómskoðun á fyrsta þriðjungi meðgöngu og þar með er meðgöngulengd ljós og fjöldi fóstura þegar að 20 vikna skoðuninni kemur. Auk þess að meta byggingu fósturs er lagt mat á legvatnsmagn, fylgju og fylgjustaðsetningu.

Gagnsemi ómskoðunar við 20 vikur hefur verið metin í fjölmörgum rannsóknum. Framskyggn slembivalrannsókn frá Finnlandi sýndi lægri burðarmálsaða meðal kvenna sem fengu ómskoðun við 16-20 vikur (n=4691) samanborið við hóp án ómskoðunar (n=4619) en burðarmálsaði var 4,6/1000 á móti

Tafla 1. Hugmynd að skipulagi fósturskimunar.

| Rannsókn | Staðsetning |
|---|---|
| Ómskoðun við 8-10 vikur. Þungun staðfest, fjöldi fóstura og lífvænleiki metinn. Meðgöngulengd ákvörðuð. | Ómskoðun getur farið fram alls staðar þar sem ómun er í boði; á sjúkrahúsum, heilsugæslu og hjá sjálfstætt starfandi fagaðilum. |
| Blóðprufa við ≥10 vikur; fósturskimun með NIPT. Skimun fyrir þristæðum 13,18 og 21 og frávikum kynlitninga. | Blóðprufu má taka hvar sem er á landinu og senda á rannsóknarstofu í erfða- og sameindalæknisfræði, Landspítala. |
| Ómskoðun við 11-14 vikur. Skimun fyrir meðfæddri missmíð. | Ómskoðun getur farið fram þar sem sérhæft starfsfólk með viðeigandi þjálfun í fósturómskoðunum starfar. |
| Ómskoðun við 20 vikur. Skimun fyrir meðfæddri missmíð. | Ómskoðun getur farið fram þar sem sérhæft starfsfólk með viðeigandi þjálfun í fósturómskoðunum starfar. |

9,0/1000. Þessi lækkun burðarmálsaða var fyrst og fremst vegna greiningar alvarlegra fósturgalla hjá konum í ómskoðunarhópnum sem leiddi til meðgöngurofs.²⁵ Hér á landi hefur tíðni burðarmálsaða lækkað um 3,3% árlega frá 1988 og er það að stórum hluta vegna bættrar fósturgreiningar.²⁶ Einnig hefur börnum sem létust vegna meðfæddra galla fækkað um 4,8% árlega.²⁶

Árið 2015 greindust 50 tilfelli af meðfæddri missmíð við 20 vikur, þar af enduðu 11 þunganir með meðgöngurofi (22%).¹⁷ Þannig eru þau vandamál sem greinast um miðja meðgöngu oftast talin vera viðráðanleg á nýburaskeiði og að bæta megi horfur nýburans með lyfjum og/eða aðgerðum, ýmist á fóstur- og/eða nýburaskeiði. Einnig greinast árlega nokkur tilfelli litningafrávika við 20 vikur, oftast vegna þess að meðfædd missmíð greinist við ómskoðun sem leiðir til greiningarþróa.

Hjá um 1-2% kvenna er ómskoðun fósturs óeðlileg við 20 vikna ómskimun og eru í framhaldi boðnar frekari rannsóknir og ráðgjöf, sem getur verið mismunandi eftir atvikum.¹⁷ Oft er mælt með litningarannsókn í kjölfar greiningar á missmíð. Ef litningarannsókn reynist eðlileg er mælt með örflögugreiningu.²⁷ Örflögugreining greinir öll þau litningafrávík og endurraðanir litninga sem ekki eru í jafnvægi (*unbalanced rearrangements*) sem finnast við hefðbundna litningarannsókn ásamt örúrfellingum og innskotum. Þegar rannsóknin er gerð vegna missmíðar eru líkur á óeðlilegri niðurstöðu meiri en þegar hún er gerð vegna aldurs móður >35 ára eða jákvæðrar skimunar (6% á móti 1,7%).²⁷

Á síðustu árum hafa bæst við fjölgenarannsóknir og táknradagreiningar á öllum þekktum meingenum. Í sameiginlegri yfirlýsingu International Society of Prenatal Diagnosis, Society of Maternal Fetal Medicine og The Perinatal Quality Foundation um notkun þessara rannsókna er mælt með notkun þeirra hjá fósturum með missmíð ef örflögugreining er eðlileg. Einnig er mælt með að skoða arfgerð foreldra hafi þau misst barn eða fóstur þeirra verið með ógreindan vanda. Það er gert til að kanna hvort foreldrarnir séu bæði arfberar fyrir sama sjúkdóm með vikjandi erfðum sem gæti útskýrt svipgerð fóstursins.²⁸

Inngrip til greiningar á erfðaefni fósturs; fylgjuvefs- og legvatnssýni. Greiningarpróf eru oftast gerð vegna þess að líkur á litningafrávíki eru auknar í SÞL eða í kjölfar greiningar á með-

fæddri missmið. Í dag eru um 90% greiningarprófa gerð á sýnum frá fylgju og 10% frá legvatni.¹⁷ Þetta er breyting frá þeim tíma þegar fósturskimun var aðeins gerð á grundvelli aldurs móður, en öllum konum 35 ára og eldri var boðin fósturskimun fyrir litningafrávikum með legvatnsástungu og var þátttaka almenn.²⁹ Þegar þessi skimunaraðferð hófst voru um 5% fæðandi kvenna 35 ára eða eldri en lengi var miðað við að skim-jákvæðni mætti ekki vera hærri en 5% og þar með inngríp ekki fleiri en 5%. Þegar aldur fæðandi kvenna fór hækkandi á 9. áratug 20. aldar jókst fjöldi legvatnsástungna og árið 1996 voru gerðar yfir 500 ástungur þegar um 17% fæðandi kvenna voru 35 ára og eldri. Tiltölulega fá litningafrávik voru þó greind, eða 1-3 á ári, og þar sem fósturlát í kjölfar inngrípsins var um 1% voru fleiri fósturlát heilbrigðra fóstura vegna inngrípsins heldur en fjöldi fóstura með litningafrávik sem voru greind.³⁰ Líkur á fósturláti í kjölfar legástungu er sambærilegur fyrir báðar rannsóknirnar og er undir einu prósentu.³⁰ Með breyttum aðferðum við fósturskimanir þar sem aldur er ekki lengur höfuðbreytan og fósturskimun stendur öllum til boða, hefur inngrípum fækkað verulega og eru nú undir 100 á ári.¹⁷ Búast má við að inngrípum fækki enn frekar ef NIPT verður notað í meira mæli.

Ráðgjöf. Fyrir og eftir fósturskimun þarf að veita verðandi foreldrum ráðgjöf um það hvaða rannsóknir eru í boði og hvaða upplýsingar þær gefa. Fyrsta ráðgjöf fer oftast fram hjá ljósmóður í heilsugæslu eða hjá ljósmóður/lækni sem staðfestir þungun með ómun snemma í þungun. Þessir aðilar þurfa að geta veitt upplýsingar um þá fósturskimun sem er í boði hér á landi, geta sagt frá fyrir hverju er skimað, af hverju og hver árangur skimunarinnar er. Þegar parið mætir í fósturskimun á fósturgreiningardeild fer fram frekari ráðgjöf frá sérhæfðri ljósmóður og/eða fæðingalækni sem framkvæmir ómskoðunina og síðan fer konan í blóðrannsókn. Ef SPL sýnir að líkur á þristæðum eru auknar eða frávik greinast við ómskoðun er enn frekari ráðgjöf í boði frá ljósmóður, fæðingalækni, erfðaráðgjafa, erfðalækni og fleiri aðilum, eftir atvikum. Sama ferli tekur við í kjölfar greiningar á vandamáli þegar fósturskimun er framkvæmd um miðja meðgöngu. Þegar vandinn er ljós fá verðandi foreldrar upplýsingar um meðferðarmöguleika fyrir og eftir fæðingu og geta tekið ákvarðanir út frá sínum aðstæðum, hvort þau vilja enda meðgöngu eða til dæmis fara í aðgerð á meðgöngu, ef það er í boði, eða eftir fæðingu. Einnig þarf í samráði við foreldra að ákveða fæðingarmáta og fæðingarstað, og meðferð eftir fæðingu sem getur verið líknandi eða virk meðferð. Sýnt hefur verið fram á betri horfur barns ef vandamál er þekkt fyrir fæðingu, til dæmis við ákveðna hjartagalla.³¹ Þegar fósturgreining leiðir í ljós meðfædda missmið er meðgönguvernd gjarnan breytt, eftirlit aukið og settur inn ýmis stuðningur fyrir

verðandi foreldra, til dæmis frá félagsráðgjafa, sálfræðingi og foreldrum sem staðið hafa í sömu sporum.

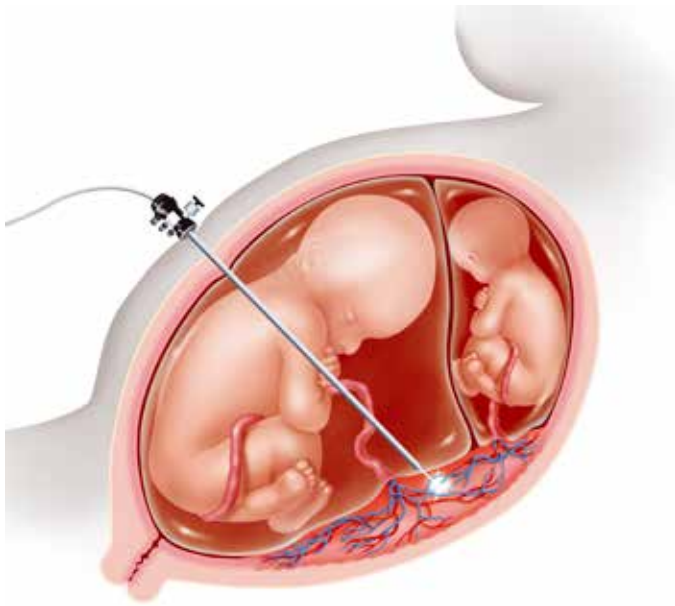
II. SÉRSTÖK VANDAMÁL

Rhesus-næming og rhesus-varnir. Mótefnaskimun í meðgöngu og fyrirbyggjandi meðferð með Rhesus D-ónæmisglóbúlíni (RhIg) var innleidd á Íslandi árið 1969 (Rhesus-varnir) og beinist að RhD-neikvæðum konum eftir fæðingu RhD-jákvæðs barns og ef hætta er á að blóðblöndun hafi orðið milli móður og fósturs í meðgöngu til dæmis eftir fósturlát, legástungu eða áverka.³² Eftirlit vegna rhesus-varna fer fram í samstarfi Blóðbanka og fæðinga- og nýburalækna á Landspítala. Áður en rhesus-varnir voru teknar upp var tíðni blóðskipta hjá nýburum um 5 börn á ári en þessi tíðni er nú að minnsta kosti tífalt lægri. RhD-mótefni í blóði móður sem gengur með RhD-jákvætt fóstur geta leitt til alvarlegs rauðkornarofs, blóðleysis, fósturbjúgs og fósturdauða. Eftir fæðingu er blóðleysi og uppsöfnun bilirúbíns helsta vandamál þessara nýbura. Rhesus-varnir hafa falist í blóðflokkun allra kvenna og mótefnaskimun í upphafi meðgöngu en að auki mótefnaskimun við 28 og 34 vikur hjá öllum RhD-neikvæðum konum. Ef mótefni finnast í blóði móður er fylgst með þeim til viðbótar með ómskoðunum með blóðflæðisrannsóknum til að meta hvort blóðleysi fósturs sé í uppsiglingu.^{33,34} Meðferð við alvarlegu blóðleysi er blóðgjöf um naflastreng ef vandamálsins verður vart fyrir 34 vikur en síðar á meðgöngunni er barninu leyft að fæðast og síðan gefin viðeigandi meðferð. Blóðinnngjöf um naflastreng er sérhæfð aðgerð og fer meðferð nú fram á Karolinska sjúkrahúsinu í Stokkhólmi. Öll börn RhD-neikvæðra mæðra eru blóðflokkuð við fæðingu með blóðsýni úr naflastreng. Nú hefur verklagi verið breytt og er erfðatækni notuð til að greina blóðflokk fósturs við 24-26 vikna meðgöngu hjá RhD-neikvæðum konum. Aðferðin byggir á sömu tækni og notuð er við NIPT-rannsóknina. RhD-neikvæðum mæðrum sem ganga með RhD-jákvæð fóstur býðst mótefnagjöf með anti D-immúnóglóbúlíni við 28 vikna meðgöngu til að koma í veg fyrir þögla næmingu í meðgöngunni. Þessi aðferð hefur sýnt sig að fækka tilvikum næmingar um 60-70%. Um 15% kvenna á Íslandi eru rhesus-neikvæðar og má búast við að 9% þeirra þurfi mótefnagjöf við 28 vikur og sérstakt eftirlit á meðgöngu.³⁵ Konur sem ganga með RhD-neikvætt fóstur þurfa ekki mótefnagjöf, hvorki í meðgöngu né eftir fæðingu þar sem engin hætta er á næmingu í þeim tilvikum. Enn sem komið er fer blóðflokkun allra barna RhD-neikvæðra kvenna einnig fram úr naflastrengsblóði við fæðingu. Sama fyrirkomulag rhesus-varna er til staðar á Norðurlöndunum.^{36,37,38}

Fylgublóðgjafarheilkenni (*twin-twin transfusion syndrome*, TTTS). Í eineggja tvíburaföngun (*monochorionic-diamniotic*, MC/DA) eru auknar líkur á röskun á blóðflæði á milli fóstura vegna óeðlilegra æðatenginga, með þeim afleiðingum að bæði fósturinn eru í verulegri hættu. Lykilatriði sem sjást við ómun eru *monochorionic*-fylgja með misræmi í legvatnsmagni, þar sem dýpsti lóðrétti legvatnspollur hjá fósturunum er annars vegar <2 sm og hins vegar >8 sm. Án meðferðar eru verulegar líkur á dauða beggja fóstura, sérstaklega ef þungunin er skammt á veg komin og fósturinn hafa ekki náð lífvænlegri meðgöngulengd. Meðferð með laserbrennslu á tengiæðum í fylgju bætir horfur þó burðarmálsaðuði sé enn há

Fósturskimun við 20 vikur

Markviss ómskoðun til að meta heilbrigði fósturs, legvatnsmagn, fylgju, fylgjustaðsetningu og leg. Ef ekki hefur verið framkvæmd ómskoðun fyrr er meðgöngulengd metin og greining fjölbura fer fram, ásamt skoðun á belgja- og fylgjuskipan þeirra (*amniocity and chorionicity*). Þessi skoðun er gjaldfrjál.

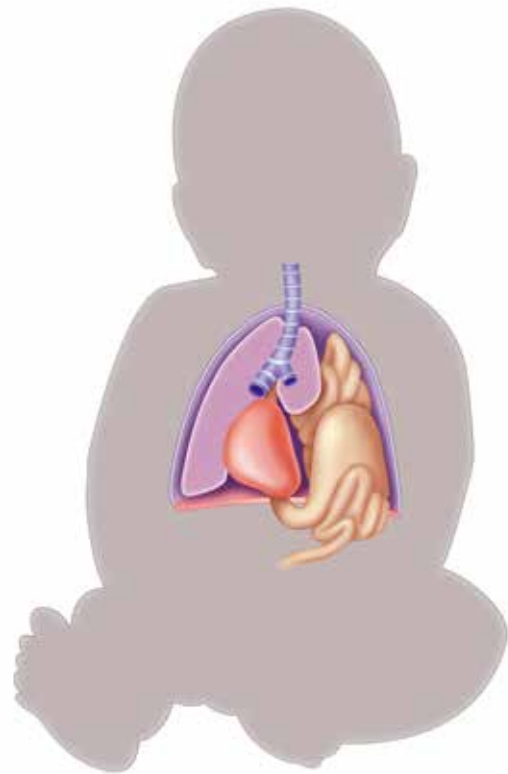


Mynd 3. Fylgjuþróun hjá tvíburum. Myndin sýnir framkvæmd laserbrennslu á tengiæðum í fylgju við fylgjuþróun hjá tvíburum. Fóstrið sem er vinstra megin (þegi) er stærra og með aukid legvatnsmagn en fóstrið hægra megin er minna og með lítið legvatnsmagn (gjafi).

hjá þessum hópi,³⁹ sjá mynd 3. TTTS kemur fyrir hjá allt að 15% MC/DA-tvíburum.⁴⁰ Við fæðingu er einkennandi að annar tvíburinn er stærri, rauður á húð og með rauðkornadreyri (*polycythemia*). Hinn er minni, föflur á húð og blóðlaus. Sá er kallaður gjafi (*donor*) enda hefur hann sent blóð gegnum óeðlilegar tengiæðar yfir til hins tvíburans sem er þegi (*recipient*). Báðir líða fyrir ástandið en einkum sá stóri sem þoli ekki umframvökva og blóðmagn sem skapar mikið álag á hjarta og blóðrásarkerfi. Öllum konum með MC/DA-þungun er boðið að koma í ómskoðun á tveggja vikna fresti frá 16 vikna meðgöngu til að meta hvort TTTS sé í uppsiglingu, meðal annars með því að mæla blóðflæðishraða í miðhjarnaæð (*middle cerebral artery*) en hann eykst ef um blóðleysi er að ræða.^{34,41}

Önnur útgáfa af alvarlegum fylgikvilla *monochorionic*-tvíburabúngana er *Twin anemia polycythemia sequence*, TAPS, þar sem verulegur munur er á hemóglóbín-gildum fósturanna en ekki er munur á legvatnsmagni.⁴² Það er stundum kallað ódæmigerð og langvinn útgáfa af TTTS. Náttúrulegur gangur TAPS er ekki vel ljós en burðarmálsdauði er hár. TAPS getur komið sjálfkrafa á meðgöngu eða í kjölfar meðferðar vegna TTTS, þar sem ekki hefur náðst að brenna fyrir minnstu æðarnar (<1mm).

Í vægari tilfellum af TTTS og TAPS er hægt að fylgjast náið með ástandinu, jafnvel fjarlægja legvatn hjá tvíburinum sem er með of mikið legvatn (*polyhydramnion*). Það getur jafnað ástandið um tíma og létt á einkennum móður. Það leysir hins vegar ekki undirliggjandi blóðflæðisvanda og er því oftast skammtímalaus.⁴³ Ef ástand fósturanna versnar getur þurft að grípa til aðgerða, eða fæðingar ef meðgöngulengd er vel á veg komin. Hætta er á fyrirburafæðingu í kjölfar inngrípa en ef meðgangur gengur án áfalla eftir aðgerð(ir) er beðið með fæðingu að 37 vikum. Eftir þann tíma aukast líkur á andvana fæðingu. Þar sem meðferð við TTTS og TAPS er afar



Mynd 4. Meðfæddur þindarhaul. Myndin sýnir rof í þind vinstra megin. Magi og garnir hafa að hluta til færst upp í brjósthol með þeim afleiðingum að hjarta hliðrast til hægri. Myndir/Getty Images.

sérhæfð og nauðsynlegt inngríp ekki framkvæmt hér á landi hefur mæðrum MC/DA tvíburum á Íslandi með TTTS eða TAPS verið boðið in meðferð á háskólasjúkrahúsinu í Leuven í Belgíu.

Meðfæddur þindarhaul (*congenital diaphragma hernia*) er vandamál þar sem aðgerð á fósturskeiði er möguleg í völdum tilfellum. Nýgengi er um 1-2 tilfelli fyrir hverjar 2500 fæðingar og dánartíðni er á bilinu 30-45%.⁴⁴⁻⁴⁶ Þegar þindarhaulinn er vinstra megin geta kviðarholslíffæri færst upp í brjóstokassa með þeim afleiðingum að hliðrun verður á hjarta yfir til hægri og garnir, ásamt maga og stundum hluta lifrar, fylla stóran hluta brjóstholins. Þetta hamlar þróun lungnaþroska fósturs þar sem lungun ná ekki að þenjast út og lungnablöðrur, sem nauðsynlegar eru fyrir loftskipti, ná ekki að myndast.⁴⁷ Ef stór hluti lungna nær ekki að þroskast eðlilega leiðir það til dauða barns skömmu eftir fæðingu. Jafnvel þó hægt sé að gera við þindarhaulinn á nýburaskeiði eru horfur slæmar vegna skorts á lungnaþroska, sjá mynd 4.

Lýst hefur verið aðgerð til að bæta horfur barna sem fæðast með þindarhaul sem felst í því að gerð er tímabundin lokun á barka fósturs (*fetoscopic endotracheal tracheal occlusion*, FETO).⁴⁸ Mælt er með þessari aðgerð í völdum tilfellum, einkum ef horfur eru mjög slæmar. Markmið með FETO er að koma í veg fyrir, eða snúa við, vanþroska lungna þannig að fóstrið nái lífvænlegum lungnaþroska.⁴⁹ Á fósturskeiði eru lungun vökvafyllt en vökvi er framleiddur í lungnablöðrunum auk þess sem enn frekari vökvi fer inn í lungnablöðrunar fyrir áhrif osmósu. Vökvinn fyllir berkjutréd og fer út um munn fóstursins og verður hluti af legvatninu. Þessi hreyfing á vökvunum er fínstillt af barkanum og

við eðlilegar aðstæður er hæfilegum þrýstingi viðhaldið í lungum og þau þroskast eðlilega. Ef barkanum er lokað með aðgerð á fósturskeiði hindrar það eðlilegt flæði vökva frá lungum og brjóstholið, ásamt lungum, þenst út. Fjölmargar rannsóknir hafa sýnt að barkalokun á fósturskeiði leiðir til aukins vaxtar á lungnavef bæði hjá heilbrigðum fósturum og fósturum með vanþroska lungu.⁵⁰ Skilyrði fyrir FETO-aðgerð eru meðal annars að haullinn sé einangrað vandamál fósturs, staðsettur vinstra megin í brjóstholi, að mælt lungnasvæði á móti höfuðummáli (*lung area to head circumference ratio*, LHR) sé undir 25%, örflögugreining fósturs sé eðlileg, að um einburafungun sé að ræða og að legháls sé ekki stuttur þegar aðgerðin er gerð. Æskilegt er að framkvæma aðgerðina við 27-30 vikna meðgöngulengd. Þá er tappi settur í barka fósturs sem veldur lokun á öndunarveginum. Ef fæðing verður óvænt þarf því að hafa hraðar hendur og fjarlægja tappann, annars kafnar barnið strax eftir fæðingu. Mælt er með að fjarlægja tappann ekki síðar en við 34 vikur, ef barnið skyldi fæðast of snemma. Fylgikvillar aðgerðar eru til dæmis að legvatn fari að renna (17% innan þriggja vikna frá aðgerð) og að ótímabær fæðing verði.⁵¹ Við alvarlegan þindarhaul vinstra megin getur aðgerð bætt horfur en lýst hefur verið aukningu á lífslíkum eftir FETO-aðgerð úr 24,1% í 49%. Einnig er verið að gera tilraunaeðferðir með lyfjum til að örva lungnaþroska.⁵²

III. SIÐFRÆÐI FÓSTURGREININGAR

Lengi hefur verið tekist á um siðferðilegt réttmæti fósturskimana og greininga, annars vegar hvort þær séu yfirhöfuð réttlætanager og hins vegar hve langt eigi að ganga. Sérgreinin fósturgreining og meðgöngusjúkdómar (FM) gengur út á að bæta hag móður og barns, og meðhöndla veikindi beggja ef hægt er. Með þeim formerkjum er fósturgreining framkvæmd og í framhaldi aðgerðir á fósturskeiði þegar það á við. En velta má fyrir sér siðfræðihugtakinu um fósturið sem sjúkling, hvenær er móðirin sjúklingurinn og hvenær verður fósturið sjúklingurinn? Fyrir lífvænleika fóstursins er þungunin alfarið móðurinnar og fósturið á engan rétt. Hér gildir sjálfræði móður og réttur hennar til að ráða yfir eigin líkama og fósturið á ekki sjálfstæðan rétt. Hins vegar þegar fósturið verður lífvænlegt (>23 vikur) og móðirin leitar til heilbrigðisstarfsfólks og biður um umönnun fyrir fósturið, verður fósturið sjálfkrafa sjúklingur ásamt móðurinni. Ef viðeigandi úrlausn vegna veikinda fósturs er aðgerð í móðurkviði þarf móðirin að samþykkja aðgerðina fyrir sína hönd og fyrir hönd fóstursins. Hagsmunir móður og fósturs fara hins vegar ekki alltaf saman og ef móðirin vill ekki að aðgerð sé gerð á fósturinu á meðgöngunni, er það hennar réttur að afþakka aðgerð. Hér skiptir miklu máli að byggja upp traust á milli verðandi móður/foreldra og umönnunaraðila, þannig að gagnkvæmur skilningur náist og þar með jafnvægi í siðferðislegum skyldum annars vegar gagnvart verðandi móður, sem byggjast á velgjörð (*beneficence*) og sjálfræði (*autonomy*), og hins vegar gagnvart fósturi (verðandi barni) sem byggist á velgjörð.⁵³

IV. NORDIC NETWORK OF FETAL MEDICINE

Tengslanetið *Nordic Network of Fetal Medicine* (NNFM)⁵⁴ hóf starfsemi árið 2015 með það að markmiði að efla samstarf í klínískri

vinnu, menntun og símenntun á þessu sviði og auka rannsóknarsamstarf innan Norðurlandanna. Ennfremur að skoða skipulag fósturgreiningar og meðferð meðgöngusjúkdóma í hverju landi með það í huga að bæta skipulag og samræma verklag. Stefnt er að því að veita sambærilega meðferð á meðgöngu, eftir því sem lagaramminn leyfir, ásamt því að skipuleggja sjaldgæfar meðferðir á sem fæstum stöðum til að hámarka árangur meðferðar. Fósturskimun fyrir litningagöllum og meðfæddri missmið er að mestu leyti sambærileg á Norðurlöndunum, fyrir utan Noreg, þar sem takmarkanir eru vegna laga sem takmarka aðgang að fósturgreiningum.⁵⁵ Engu að síður eru í Noregi framkvæmdar fósturskimanir og gerð þungunarrof vegna litningafrávika en þau eru um helmingi færri en til dæmis í Danmörku sem er með svipaðan fólksfjölda.⁵⁶

Fyrir tilstilli NNFM höfum við Íslendingar nú auðveldara aðgengi en áður að fósturinngrípum til meðferðar sem ekki er hægt að veita hér á landi. Tilefni til inngripa koma sjaldan upp og ekki er hægt að viðhalda færni í svo sjaldgæfum aðgerðum.

Efnt hefur verið til samstarfs um aðgerðir á fósturskeiði undir heitinu *NordFetal* eða *Nordic Fetal Therapy Alliance*.⁵⁷ Það er samstarfsverkefni Norðurlandanna um klíniska starfsemi og rannsóknir. Markmiðið er að veita framsækna meðferð í FM í hæsta gæðaflokki með bestu mögulegu tækjum og í samræmi við gagnreynda þekkingu á hverjum tíma. Verklag og upplýsingagjöf til sjúklinga hefur verið samræmd ásamt því hvernig eftirfylgd er háttað. Danir og Svíar hafa verið leiðandi í þessu samstarfi en við njótum góðs af.

Lokaorð

Fósturgreining og meðgöngusjúkdómar er hratt vaxandi undirsérgræin fæðinga- og kvensjúkdómalækninga. Hér hafa verið nefnd nokkur dæmi um verkefni FM-lækna þar sem miklar framfarir hafa átt sér stað á síðustu árum. Búast má við framförum á sviði forvarna sem geta dregið úr tíðni fyrirburafæðinga og meðgöngueitrunar. Einnig er hröð framþróun á sviði erfðalæknisfræði og búast má við frekari erfðaskimunum, jafnvel heilerfðamengis raðgreiningum (*whole genome sequencing*) fóstura í völdum tilfellum og arfberaskimunum (*carrier screening*) verðandi foreldra. Markmið FM er að bæta horfur fóstura/barna og mæðra þeirra, að halda burðarmálsaða og mæðradaða í lágmarki og tryggja þeim aðgengi að bestu meðferð á hverjum tíma.

Þakkir

Sérstakar þakkir fyrir yfirlestur og góðar ábendingar fá Anna Margrét Halldórsdóttir, Hulda Hjartardóttir, Jón Jóhannes Jónsson, Kristín Rut Haraldsdóttir, Ragnheiður I. Bjarnadóttir og Vigdís Stefánsdóttir.

Heimildir

- Reglugerð um menntun, réttindi og skyldur lækna og skilyrði til að hljóta almennt lækningaleyfi og sérfræðileyfi. Velferðarráðuneytið, Reykjavík 2015. reglugerdir.is/reglugerdir/effir-raduneytum/velferdaraduneyti/nr/19626 - júní 2019.
- Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. A study of 4,412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin. *J Pediatr* 1964; 64: 357.
- Kamel H, Roman MJ, Pitcher A, Devreux RB. Pregnancy and the Risk of Aortic Dissection or Rupture: A Cohort-Crossover Analysis. *Circulation* 2016; 134: 527.
- Birgisdóttir H. Mæðradauði á Íslandi 1985-2009. Háskóli Íslands, Reykjavík 2011.
- Birgisdóttir H, Bjarnadóttir RI, Kristjansdóttir K, Geirsson RT. Maternal deaths in Iceland over 25 years. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 74-8.
- Snædal G. Maternal deaths in Iceland 1911-1975. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56: 319-21.
- Meðgönguvernd heilbrigðra kvenna í eðlilegri meðgöngu. Klínískar leiðbeiningar. Landlæknisembættið 2008. landlaeknir.is/servlet/file/store93/item2548/4407.pdf - júní 2019.
- Rauðir hundar (Rubella). Embætti landlæknis 2019. [landlaeknir.is/smit-og-sottvarmir/smitsjukdomar/sjukdomur/item13099/Raudir-hundar-\(Rubella\)](http://landlaeknir.is/smit-og-sottvarmir/smitsjukdomar/sjukdomur/item13099/Raudir-hundar-(Rubella)) - maí 2019.
- Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: B-2B12.
- American Association for the Study of Liver Diseases. HCV in Pregnancy. hcvguidelines.org/unique-populations/pregnancy - nóvember 2019.
- Group B Streptococcal Disease, Early-onset (Green-top Guideline No. 36). Royal College of Obstetricians & Gynaecologists 2017. rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg36/ - júní 2019.
- The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Number 782. 2019. acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co782.pdf?dmc=1&ts=20191210T1848024128 - júní 2019.
- Hjartardóttir H, Vernharósdóttir AS. Útgefið gæðaskjal Landspítala; Verklagsregla Skjalnúmer. Landspítali 2018.
- Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Review. Prenat Diagn* 2011; 31: 7-15.
- Fósturskimun á meðgöngu. Dreifibréf nr. 9/2006. Landlæknir. landlaeknir.is/gaedi-og-efirlit/heilbrigdisstarfs-folk/dreifibref/nanar/item15335/Dreifibref-nr--9/2006--Fosturskimun-a-medgongu - júní 2019.
- Spencer, K, Souter V, Tul, N, Snijders, R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 231-7.
- Embætti landlæknis, kvenna- og barnasvið Landspítala. Skýrsla frá fæðingaskráningunni fyrir árið 2016. 2018 landspitali.is/default.aspx?pageid=8e5ee741-37cc-48a0-ae95-e25619d05eb3
- Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP. Sequential and contingent prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006; 26: 769-77.
- Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 530-8.
- Gregg AR, Skotko BD, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2016; 18: 1056-65.
- Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015; 372: 1589-97.
- ISUOG statement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 122-3.
- Ashoor G, Syngelaki A, Poon LCY, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 26-32.
- Geirsson RT. Ómskoðun við 18-20 vikur. *Læknablaðið* 2001; 87: 403-7.
- Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylöstalo P, Heinonen OP. Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. *The Helsinki Ultrasound Trial. Lancet* 1990; 336: 387-91.
- Hauksdóttir R, Þórkelsson Þ, Pálsson G, Bjarnadóttir RI. Burðarmálsaðauði á Íslandi 1988-2017. *Læknablaðið* 2018; 104: 341-6.
- Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2175-84.
- International Society for Prenatal Diagnosis; Society for Maternal and Fetal Medicine; Perinatal Quality Foundation. Joint Position Statement from the International Society of Prenatal Diagnosis (ISPD), the Society of Maternal Fetal Medicine (SMFM) and the Perinatal Quality Foundation (PQF) on the use of genome-wide sequencing for fetal diagnosis. *Prenat Diagn* 2018; 38: 6-9.
- Jóhannsson JH. Litningarannsóknir til fósturgreiningar. *Læknablaðið* 2001; 87: 451-3.
- Haraldsdóttir KR, Gottfreðsdóttir H, Geirsson RT. Fósturlát í kjölfar legvatnsástungu og fylgjusýnitöku á Íslandi. *Læknablaðið* 2014; 100: 147-51.
- Holland BJ, Myers JA, Woods CR Jr. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 631.
- Hellman-Erlingsson S. Greining blóðflokkaómefta hjá vanfærum konum og mæðrum á Íslandi 1970-1984. *Læknablaðið* 1986; 72: 321-9.
- Chavez GF, Mulinare J, Edmonds LD. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. *JAMA* 1991; 265: 3270-4.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342: 9-14.
- NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Routine antenatal ante-D prophylaxis for women who are rhesus D negative. Technology appraisal guidance. 2008. nice.org.uk/guidance/ta156 - júní 2019.
- Tiblad E, Taune Wikman A, Ajne G, Blanck A, Jansson Y, Karlsson A, et al. Targeted routine antenatal anti-D prophylaxis in the prevention of RhD immunisation-outcome of a new antenatal screening and prevention program. *PLoS One* 2013; 8: e70984.
- Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, Jørgensen S, Nielsen C, Jakobsen MA, et al. Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D- pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Transfusion* 2012; 52: 752-8.
- Haimila K, Sulin K, Kuosmanen M, Sareneva I, Korhonen A, Natunen S, et al. Targeted antenatal anti-D prophylaxis program for RhD-negative pregnant women - outcome of the first two years of a national program in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 1228-33.
- Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 3-18.
- Lewi L, Schoubroeck D, Gratacós E, Witters I, Timmerman D, Deprest J. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 177-94.
- Townsend R, Khalil A. Ultrasound screening for complications in twin pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23: 133.
- Couck I, Lewi L. The Placenta in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome and Twin Anemia Polycythemia Sequence. *Twin Res Hum Genet* 2016; 19: 184-90.
- Khalil A, Cooper E, Townsend R, Thilaganathan B. Evolution of Stage 1 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS): Systematic Review and Meta-Analysis. *Twin Res Hum Genet* 2016; 19: 207-16.
- McGivern MR, Best KE, Rankin J, Wellesley D, Greenlees R, Addor MC, et al. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F137.
- Zalla JM, Stoddard GJ, Yoder BA. Improved mortality rate for congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management: 15 year experience in a single institution. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 524-7.
- Burgos CM, Frenckner B. Addressing the hidden mortality in CDH: A population-based study. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 522.
- Thorkelsson T, Sigfússon G. Neonatal lung diseases. (eds.) *Pediatric Critical Care Medicine*, 249. Springer Verlag, London 2014.
- Deprest J, Gratacós E, Nicolaides KH, FETO Task Group. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 121.
- Deprest J, Brady P, Nicolaides K, Benachi A, Berg C, Vermeesch J, et al. Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19: 338-48.
- Wilson JM, DiFiore JW, Peters CA. Experimental fetal tracheal ligation prevents the pulmonary hypoplasia associated with fetal nephrectomy: possible application for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1433.
- Jani JC, Nicolaides KH, Gratacós E, Valencia CM, DonéE, Martínez JM, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 304-10.
- Kashyap A, DeKoninck P, Crossley K, Thio M, Polglase G, Russo FM, et al. Antenatal Medical Therapies to Improve Lung Development in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Perinatol* 2018; 35: 823.
- Chervenak FA, McCullough L, Mercurio M. Moral philosophy in perinatology: A collaborative model for perinatal ethics. *Semin Perinatol*; 2016; 40: 213-5.
- Nordic Network of Fetal Medicine. nnfm.org - júní 2019.
- Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven). 2018. lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-05-100 - júní 2019.
- Sitras V; Steering Committee Group of the Nordic Network of Fetal Medicine (NNFM). Towards a new era in fetal medicine in the Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 845-9.
- Nordic Fetal Therapy Alliance. nnfm.org/nordfetal/ - júní 2019.

Barst til blaðsins 14. maí 2019, samþykkt til birtingar 8. október 2019.

ENGLISH SUMMARY

DOI: 10.17992/ibl.2020.01.344

Maternal Fetal Medicine, a review article

Hildur Harðardóttir

Fetal medicine is a subspecialty of obstetrics investigating the development, growth and disease of the human fetus. Often, the mother is part of the definition of the subspecialty where maternal diseases specific to pregnancy are included and therefore named *Maternal-Fetal Medicine (MFM)*. It is appropriate to have one subspecialty for the maternal-fetal unit and the Icelandic subspecialty is named accordingly; "Prenatal diagnosis and maternal diseases". The subspecialty was acknowledged in Iceland in 2015 when physician specialty regulations were changed. The advances in fetal imaging, both ultrasonography and MRI, and molecular diagnostic techniques, together with the possibility of interventions *in utero*, make fetal medicine an important, rapidly developing field within women's health-

care. A variety of specialists, such as neonatologists, pediatric cardiologists, medical geneticists, radiologists and pediatric surgeons, are necessary to adjunct in the diagnosis and treatment of the fetus as a patient. In larger communities MFM physicians work as consultants besides working on fetal screening, diagnostics and treatment of mothers and their fetuses. In Iceland the subspecialization is less advanced. This article describes common tasks of the fetal medicine physician and examples are given where advances in technology have changed management for instance in aneuploidy screening, Rhesus allo-immunization and fetal interventions. Finally, the establishment of the *Nordic Network of Fetal Medicine* is described.

Obstetric and Gynaecology Department, Landspítali National University Hospital, Faculty of Medicine, University of Iceland.

Key words: Maternal Fetal Medicine, fetal screening, prenatal diagnosis, prenatal treatment.

Correspondence: Hildur Harðardóttir, hhardard@gmail.com



Xarelto 2,5 mg filmuhúðaðar töflur

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Tilkynna skal Lyfjastofnun um **allar** aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. **Virkt efni:** Rivaroxaban. **Abendingar:** • Xarelto, gefið ásamt asetýlsalisýlsýru einni sér eða asetýlsalisýlsýru auk clopidogrels eða ticlopidíns, er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn blóðsega af völdum æðakölkunar (atherothrombotic events) hjá fullorðnum sjúklingum eftir brátt kransæðaheilkenni (acute coronary syndrome) með hækkuðum lífmerkjum (biomarkers) fyrir hjartakvilla. • Xarelto, gefið ásamt asetýlsalisýlsýru, er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn blóðsega af völdum æðakölkunar (atherothrombotic events) hjá fullorðnum sjúklingum með kransæðasjúkdóm (coronary artery disease) eða útslagæðakvilla með einkennum (symptomatic peripheral artery disease) í mikilli hættu á blóðþurrð. **Frábendingar:** • Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. • Virk blæðing sem hefur klíniska þýðingu. • Áverki eða ástand þar sem talið er að hætta geti verið á mikilli blæðingu. Um getur verið að ræða sár sem er eða hefur nýlega verið í meltingarvegi, illkynja æxli þar sem mikil hætta er á blæðingu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega aðgerð á heila, mænu eða auga, nýlega innankúpublæðingu, þekkt aëðahnúta í vélinda eða grun um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlp, eða mjög afbrigðilegar æðar í mænu eða heila. • Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. ósundurgreindu (unfractionated) heparíni, léttu (low molecular weight) heparíni (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparín afleiðum (t.d. fondaparinux), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarín, dabigatran etexilat, apixaban o.s.frv.), nema við þær sérstöku aðstæður að verið sé að skipta um blóðþynningsmeðferð eða ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð. • Meðferð samhliða blóðflöguhemjandi lyfjum við bráðu kransæðaheilkenni hjá sjúklingum sem áður hafa fengið heilaslag eða skammvinna blóðþurrð í heila (TIA). • Samhliða meðferð við kransæðasjúkdómi eða útslagæðakvilla með asetýlsalisýlsýru hjá sjúklingum með sögu um heilaslag með blæðingu eða ördrepi (lacunar stroke) eða einhverja tegund heilaslags innan síðasta mánaðar. • Lífarsjúkdómur með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíniska þýðingu þar með talið hjá sjúklingum með skorpulífur af flokki Child Pugh B og C. • Meðgangi og brjóstgjöf. **Heimild:** Unnið í október 2019 úr Samantekt á eiginleikum lyfs (júlí 2019).

Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is. Vinsamlegast kynnið ykkur fræðsluefni ætlað læknum og sjúklingum áður en meðferð lyfsins hefst. Afhenda skal öllum sjúklingum öryggiskort áður en meðferð er hafin. Markaðsleyfishafi: Bayer AG. **Umboðsaðili á Íslandi: Icepharma hf. Vinsamlegast hafið samband í síma 5408000 ef óskað er eftir fræðsluefni eða frekari upplýsingum um lyfið. **Afgreiðslumáti og greiðslubáttaka:** R, G. **Hámarksmásöluverð (október 2019):** 12.941 kr. (56 stk.), 21.911 kr. (100 stk.), 34.358 kr. (168 stk.).**

BAY191003