



LINEE GUIDA SULLO SCREENING PRENATALE DELLE ANEUPLOIDIE FETALI

1. Scopo

Il molteplice numero di conoscenze scientifiche prodotte e pubblicate ogni anno rende difficile, se non in ambito molto settoriale e specialistico, prendere decisioni cliniche basate sistematicamente sulle migliori prove scientifiche disponibili.

Le linee guida nascono per cercare di dare una risposta a questa difficoltà. Il “Manuale metodologico – come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica”, prodotto nell’ambito del Programma Nazionale Linee Guida (PNLG) dall’Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) e dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS), dà di esse la seguente definizione: *“raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di assistere i medici e i pazienti nel decidere sulle modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche”*.

Sempre secondo il PNLG, le linee guida dovrebbero consentire a tutti coloro che si occupano di sanità (clinici, amministratori, politici...) di assicurare il massimo di appropriatezza negli interventi, *“riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali”*.

2. Introduzione

Nelle gravidanze considerate a basso rischio, si è andato diffondendo l’uso di metodiche di screening indiretto, non invasive, per selezionare i casi a rischio più elevato da indirizzare eventualmente alla diagnosi prenatale invasiva.

I test di screening che si prefiggono di individuare anomalie strutturali e cromosomiche utilizzano marcatori sierici materni combinati tra loro, con caratteristiche strutturali del feto rilevabili con l’ecografia e con l’età gestazionale.

Gli obiettivi di tali screening sono l’identificazione di:

- anomalie incompatibili con la vita
- anomalie associate ad alta morbilità e disabilità a lungo termine
- condizioni fetali che possono essere trattate con terapia intrauterina

– condizioni fetali che richiedono accertamenti o trattamenti in epoca post-natale.

Tutti gli screening per anomalie fetali devono essere preceduti ed accompagnati da una consulenza genetica che consenta di fornire alla coppia tutti gli elementi necessari per poter decidere autonomamente se fare o meno il test e di rendere consapevole la sua scelta riproduttiva e l'eventuale ricorso ad un test invasivo.

E' doveroso assicurarsi che i genitori abbiano compreso il significato diagnostico e predittivo del test, nonché la possibilità di errori dovuti alla presenza di falsi negativi e falsi positivi.

Al momento attuale esistono diversi test di screening non invasivi, che verranno trattati nelle seguenti linee guida.

3. Metodologia

Le seguenti linee guida sono state elaborate utilizzando i criteri e i metodi previsti dal Manuale Metodologico (“Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica”) sviluppato nell’ambito del Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG, maggio 2002).

Le fonti utilizzate nella stesura di queste linee guida sono state MEDLINE a partire dal 1990, Cochrane Library fino al 2003, le linee guida prodotte dalle maggiori Società di Ginecologia e Ostetricia (ACOG, RCOG, SOCG), le linee guida nazionali di riferimento “Assistenza alla gravidanza e al parto fisiologico” (1° stesura, anno 2004).

Le parole chiave utilizzate per la ricerca su Web sono state “translucenza nucale”, “duo test”, “test integrato”, “test combinato”, “ultrascreening”, “osso nasale”, “marcatori sierici di cromosomopatia”, “ultrasuoni”, termini considerati rilevanti dal MeSH (Medical Subject Heading).

I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni sono state classificate secondo il PNLG (Piano Nazionale Linee Guida) – Manuale Metodologico:

Livelli di evidenza

- I** Prove ottenute da almeno uno studio clinico controllato randomizzato e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica (“serie di casi”) senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
- B** Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.
- ✓** Condotta di "buona pratica clinica" basata sull'esperienza del gruppo che ha sviluppato le linee guida.

3.1 Metodi usati per analizzare l'evidenza

La classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione A, B, C, D, E non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili, ma anche il peso assistenziale dello specifico problema, i costi, l'accettabilità e praticabilità dell'intervento.

Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente, pur nell'ambito della massima trasparenza e secondo i criteri espliciti alla base degli schemi di grading.

3.2 Metodi di stesura e validazione

Le presenti linee-guida sono state poste all'attenzione di tutti i Revisori che le hanno studiate, analizzate ed infine, una volta corrette, rivalidate ed approvate.

Estensione: ad opera di studiosi delegati a raccogliere ed analizzare il materiale bibliografico.

Revisione: ad opera dei maggiori esperti nazionali della materia e del Consiglio eletto tra gli Esperti della S.I.Di.P..

3.3 Descrizione del metodo di stesura e validazione

Nome dei primi Estensori Esperti: **Dott.ssa Alessandra Tiezzi, Dott. Pietro Cignini, Dott.ssa Alessandra Girgenti**

3.4 Presentazione delle linee guida

Le presenti linee-guida vengono pubblicate sul Bollettino Ufficiale della Società di Diagnosi prenatale e Medicina Materno fetale, presentate alla Federazione delle Società Medico-scientifiche e al programma nazionale Linee Guida (ASSR e ISS), secondo quanto previsto dal Piano sanitario nazionale 1998-2000 e nel decreto legislativo di razionalizzazione del SSN 229/99.

4. Tecniche indirette

Gli *ultrasuoni (US)* sono un valido strumento nell'identificazione delle malformazioni fetali in quanto permettono di identificare direttamente una malformazione, facilitare l'esecuzione di altre tecniche diagnostiche come l'amniocentesi o la villocentesi, valutare accuratamente i parametri biometrici fetali necessari ad eseguire quei test in cui è richiesta la precisa conoscenza dell'età gestazionale.

Esiste una review effettuata su 11 studi (Europa, USA, Corea) che ha valutato la capacità dell'uso routinario degli US di individuare anomalie fetali. Tale review ha rilevato una prevalenza di anomalie fetali (maggiori e minori) del 2.09%.

Livello di
evidenza II

L'uso degli US per individuare anomalie fetali riduce la mortalità perinatale solo se i genitori decidono di interrompere la gravidanza a seguito della rilevazione di tali anomalie.

Livello di
evidenza I

Altri fattori che influenzano questo parametro sono l'esperienza dell'operatore e la qualità dell'attrezzatura.

Deve essere offerto alla gestante uno screening ecografico per anomalie strutturali idealmente tra la 18a e la 22a settimana di gestazione, effettuato da parte di un ecografista esperto e dotato di apparecchiatura adeguata.

A

L'attuale utilizzo degli ultrasuoni permette di distinguere una gravidanza patologica da una fisiologica nel 1° trimestre.

A

I *test di screening biochimici* utilizzano marcatori sierici materni combinati tra loro e con caratteristiche strutturali del feto rilevabili ecograficamente, e con l'età gestazionale.

I test più utilizzati sono i seguenti:

Duo-test: test di screening che si esegue tra la 10a e la 14a settimana tramite il dosaggio della Beta-hCG (subunità Beta della gonadotropina corionica umana) e della PAPP-A (proteina A plasmatica associata alla gravidanza), sostanze che talvolta subiscono variazioni in presenza di anomalie del cariotipo fetale. La

variazione nelle concentrazioni di queste due sostanze incrociata con l'età materna e l'epoca gestazionale permette di calcolare il rischio individuale.

Triplo-test: è il più diffuso, si esegue preferibilmente tra la 15a e la 17a settimana attraverso il dosaggio ematico materno dell'alfafetoproteina, dell'estriolo non coniugato e della Beta-hCG. L'incrocio dei valori trovati con l'età materna e l'epoca gestazionale permette di calcolare il rischio specifico individuale.

Quadruplo-test: si associa il dosaggio dell'inibina A al triplo-test.

Test combinato: è l'associazione della translucenza nucale (NT) con i livelli di Beta-hCG e PAPP-A, l'età materna e quella gestazionale ecografica e l'epoca migliore per effettuarlo è compresa tra l'11a e non oltre la 13a settimana ecografica.

La Translucenza Nucale (NT): corrisponde allo spessore della regione posteriore del collo fetale, compresa tra la cute e la colonna vertebrale. La sua misurazione si esegue tra la 10a e la 13a settimana di gestazione. La NT da sola non è abbastanza sensibile per essere utilizzata come test di screening.

Livello di
evidenza II

Test integrato: è l'insieme del test combinato effettuato al primo trimestre e di un secondo esame del siero materno eseguito alla 16a settimana.

Test integrato sierologico: è come il test integrato senza la translucenza nucale

L'esame ecografico rappresenta, oggi, il gold standard per la ricerca delle anomalie fetali "aperte" e l'amniocentesi deve essere proposta come esame di approfondimento in presenza di elevata MSAFP solo nel caso di risultati ecografici dubbi.

B

Livello di
evidenza II

Tali screening devono essere preceduti ed accompagnati da un counseling che renda i genitori consapevoli dell'aspetto probabilistico dei test, del significato e della percentuale dei falsi positivi e falsi negativi.

Livello di
evidenza V

In presenza di una situazione identificata come ad alto rischio, in genere viene offerto alla donna un test diagnostico, come per esempio la villocentesi o l'amniocentesi.

I numerosi studi condotti per valutare l'efficacia dei test di screening per la sindrome di Down presentano frequenti discrepanze nei risultati, probabilmente dovute a differenze nei disegni di studio, nelle epoche di esecuzione dei test, nei cut-off utilizzati, nelle capacità degli operatori e nella difficoltà di standardizzare le tecnologie utilizzate.

I test di screening migliori in termini di efficacia e sicurezza, sulla base di un grosso lavoro pubblicato dal programma per la valutazione delle tecnologie sanitarie del Servizio Sanitario Inglese (Health Technology Assessment, HTA) e dello studio multicentrico statunitense FASTER (First And Second Trimester Evaluation of Risk) condotto dal National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) sono risultati :

Livello di
evidenza I

- (1) il test integrato sopra a tutti gli altri
- (2) se la NT non è possibile, il test integrato sierologico
- (3) se la donna giunge al controllo solo nel secondo trimestre, il quadruplo-test
- (4) se la donna sceglie di sottoporsi al test solo nel primo trimestre, il test combinato.

Il duo-test, il triplo-test e la translucenza nucale (presa singolarmente) non vengono raccomandati poiché, utilizzando lo stesso cut-off di rischio, presentano una sensibilità minore rispetto ad altri test. Inoltre, a parità di sensibilità o detection rate (cioè di percentuale di donne con feto affetto che risultano positive al test), presentano un più alto tasso di falsi positivi. In pratica, un numero maggiore di donne verrebbe sottoposta ad un test invasivo senza aumentare la proporzione di feti con sindrome di Down identificati, aumentando invece il numero di feti sani persi per le procedure invasive intraprese.

Tabella I - Efficacia dei test di screening per la S. di Down con cut-off di rischio 1:250				
Età materna associata a:	DR (%)	Falsi positivi (%)	OAPR	FDD/FP
Test integrato	90	2.8	1:14	9.0
Test sierologico	88	3.4	1:20	6.2
Quadruplo	84	5.7	1:30	4.2
Test combinato	83	5.0	1:27	4.7
Triplo test	81	6.9	1:38	3.3

LEGENDA:

DR (*detection rate*): la proporzione (in percentuale) di donne con feto affetto che risultano positive al test.

Falsi positivi: la proporzione (in percentuale) di donne con feto non affetto che risultano positive al test.

OAPR (*odds of being affected with positive results*): il rapporto delle probabilità di affetto affetto rispetto a quello non affetto con test positivo: veri positivi/falsi positivi.

FDD/FP: numero di feti con S. di Down diagnosticati per ogni feto sano perso.

Modificato da: Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening or Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Healt Technol Assess 2003:7.

Tabella II - Efficacia dei test di screening per la S. di Down		
Età materna associata a:	Falsi positivi (%) con DR a 85%	IC
Test integrato	1.2	1.0-1.4
Test integrato sierologico Efficacia dei test di screening per la S. di Down	2.7	2.4-3.0
Test combinato	6.1	5.6-6.5
Quadruplo test	6.2	5.8-6.6
Triplo test	9.3	8.8-9.8
Doppi test	13.1	12.5-13.7
Traslucenza nucale: - a 10 settimane complete	25.1	24.0-26.2
- a 12-13 settimane complete	20.0	18.6-21.4

LEGENDA:

Falsi positivi: la proporzione (in percentuale) di donne con feto non affetto che risultano positive al test.

DR (detection rate): la proporzione (in percentuale) di donne con feto affetto che risultano positive al test.

IC: intervallo di confidenza al 95%.

FDD/FP: numero di feti con S. di Down diagnosticati per ogni feto sano perso.

Tratto da: Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening or Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7.

Esistono oggi dei programmi computerizzati in grado di calcolare il rischio di cromosomopia sulla base di test combinati effettuabili sia nel I che nel II trimestre di gravidanza (SCA-TEST, marchio registrato dalla Società, allo scopo di evitare problemi di diffusione illegale o a scopo lucrativo del test). Questi test rappresentano oggi il metodo piu' appropriato ed efficace per lo screening prenatale delle aneuploidie fetali.

A

Nel secondo trimestre, gli ultrasuoni possono individuare dal 60% al 91% dei feti affetti da trisomia 21 a seconda di quali markers ecografici vengono presi in considerazione per la valutazione (cisti dei plessi corioidei, aumentato spessore della plica nucale, difetti del setto interventricolare, rigurgito tricuspideale o mitralico, versamento pericardico, pielectasia, intestino iperecogeno...)

Dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza uno screening con un test che comporta uno standard di detection rate di almeno il 70% circa ed un tasso di falsi positivi inferiore al 5%.

B

La gestante deve essere informata sulle caratteristiche probabilistiche di tali test e sulla possibilità di ulteriori test diagnostici. L'accettazione o meno dei test da parte della donna deve essere chiara.

B

Bisogna discutere con la coppia che ha ottenuto una gravidanza mediante tecniche di procreazione assistita, la possibilità di effettuare uno screening prenatale delle anomalie strutturali congenite tramite appropriati test biochimici e ultrasonografici.

Livello di
evidenza II

Nome dei Revisori Esperti ed Approvatori:

Prof. Giuseppe Canzone (*V. Presidente Sieog Primario Ospedaliero Palermo Esperto della Materia*), Prof. Giancarlo Dolfin (*Primario Ospedaliero, Torino*), Prof. Giuseppe Ettore (*Primario Ospedaliero Catania Esperto della Materia*), Prof.ssa Marina Frontali (*Resp. Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare del CNR*), Prof. Vincenzo Giambanco (*Esperto della materia*), Prof. Claudio Giorlandino (*Presidente S.I.Di.P. Esperto della Materia*), Prof. Giuseppe Giuffrida (*Primario Ospedaliero Catania Esperto della Materia*), Prof. Giuseppe Novelli (*Ordinario di Genetica Umana Un. Tor Vergata Roma, Revisore esterno*), Prof. Luigi Filippo Orsini (*Direttore Clinica Ginecologica-Ostetrica Az. Ospedaliera di Bologna*), Prof. Mario Pavoni (*Responsabile Diag. Prenat. Osp. Riuniti di Bergamo Esperto della Materia*), Prof. Pasquale Pirillo (*Primario Ospedaliero Az. Osp. Cosenza Esperto della Materia*), Prof. Paolo Scollo (*Primario Ospedaliero Az. Osp. Cosenza Esperto della Materia*), Prof. Andrea L. Tranquilli (*Ordinario di Ostetricia e Ginecologia, Univ. Politecnica delle Marche*), Prof. Herbert Valensise (*Associato di Clinica Ost/Gin Un. Tor Vergata Roma*), Dott.ssa Marina Baldi, Dott.ssa Valentina Becciu (*Delegati Regionali S.I.Di.P per la Sardegna Esperti della Materia*), Dott. Domenico Bizzoco (*Genetista, Resp. Tecnico reparto Citogenetica Artemisia Main Center Roma*), Dott. Luigi Caserta (*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia*), Dott. Stefano Cecchi (*Delegato Regionale S.I.Di.P. Per le Marche Esperto della Materia.*), Dott. Antonio Cianci (*Ordinario di Clinica Ost/Gin. Un. di Catania*), Dott. Pietro Cignini (*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia. Estensore*), Dott. Claudio Coco (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Calabria Esperto della Materia*), Dott. Giancarlo Conoscenti (*Responsabile Diag. Prenat. Az. Osp. Cannizzaro Catania*), Dott.ssa Donata Delliponti (*Delegato Regionale S.I.Di.P per l'Umbria Esperto della Materia*), Dott.ssa Linda Ferraro (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia*), Dott.ssa Rosita Fratto (*Delegato Regionale S.I.Di.P. Per l'Emilia Romagna Esperto della Materia*), Dott. Paolo Gentili (*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia; Resp.le Servizio di Diagn. Prenatale ASL- Roma*), Dott.ssa Alessandra Girgenti (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia. Estensore*), Dott.ssa Lucia Mangiafico (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia*), Dott.ssa Giovanna Masala (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sardegna Esperto della Materia*), Dott. Alvaro Mesoraca (*Genetista, Resp. Della Sezione di Genetica Medica artemisia Main Center Roma*), Dott.ssa Adriana Panebianco (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Calabria Esperto della Materia*), Dott.ssa Zaira Ruggeri (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sicilia Esperto della Materia*), Dott.ssa Stefania Santeufemia (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Sardegna Esperto della Materia*), Dott. Fabio Sirimarco (*Primario Ospedaliero Napoli Esperto della Materia*), Dott. Vincenzo Spina (*Delegato Regionale S.I.Di.P per il Lazio Esperto della Materia*), Dott.ssa Emilia Straziuso (*Delegato Regionale S.I.Di.P per la Basilicata Esperto della Materia, Dirigente II livello Azienda Ospedaliera San Carlo di Potenza*), Dott. Ernesto Tajani (*Primario Ospedaliero Terlizzi – Bari Esperto della Materia*), Dott.ssa Alessandra Tiezzi (*Delegato Regionale S.I.Di.P per l'Emilia Romagna Esperto della Materia. Estensore*).

5. Bibliografia

1. Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T, et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technology Assessment* 2000;4:1-193
2. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999;106:929-36
3. Int J Gynaecol Obstet .OGC clinical practice guidelines. Ultrasound evaluation of first trimester pregnancy complications. Number 161, June 2005. Morin L, Van den Hof MC; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. 2006 Apr;93(1):77-81
4. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *Journal of Medical Screening* 2002;9:2-6
5. Youings S, Gregson N, Jacobs P. The efficacy of maternal age screening for Down's syndrome in Wessex. *Prenatal Diagnosis* 1991;11:419-25
6. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down's syndrome. *JAMA* 2001;285:1044-55
7. Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC. Triple-marker test as screening for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1998; 53:369-76
8. Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003;361:835-6
9. Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7:1-88
10. Feichtbam LB, Cunningham G, Waller DK, Lustig LS, Tompkinson DG, Hook EB. Fetal karyotyping for chromosome abnormalities after an unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein screening. *Obstet Gynecol* 1995;98:248-54.
11. Thiagarajah S, Stroud CB, Babelidis F, Schnorr JA, Schnatterly PT, Ferguson JE. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels: what is the risk of fetal aneuploidy? *Am J Obstet Gynecol* 1995;713:388-9.
12. Marteau TM, Dormandy E. Facilitating informed choice in prenatal testing: how well are we doing? *American Journal of Medical Genetics* 2001;106:185-90
13. Smith DK, Shaw RW, Marteau TM. Informed consent to undergo serum screening for Down's syndrome: the gap between policy and practice. *British Medical Journal* 1994;309:776
14. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Amniocentesis. Guideline No.8. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2000.
15. Malone FD et al. First And Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:S56
16. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 Mar;28(3):220-50. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. Allen VM, Wilson RD, Cheung A, Halifax NS.
17. G. R. Devore. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 133-141
18. T. D. Shipp, B. R. Benacerraf. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2002; 22: 296-307
19. K. H. Nicolaides, V. Heath, S. Cicero. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002; 22: 308-315
20. K. Nicolaides, L. Shawwa, M. Brizot, R. Snijders. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 3 (1993) 56-69
21. RCOG. Ultrasound screening for fetal abnormalities: report of the RCOG working party. London: RCOG Press; 1997
22. Jepsen RG, Forbes CA, Sowden AJ, Lewis RA. Increasing informed uptake and non-uptake of screening: evidence from a systematic review. *Health Expectations* 2001; 4:116-26
23. Department of Health, social Services and Public Safety, Northern Ireland, National Assembly for Wales, Scottish Executive, Department of Health. Second report of the UK National Screening Committee. London: DoH; 2000
24. RCOG. Report of the RCOG working party on biochemical markers and the detection of Down's syndrome. London: RCOG; 1993
25. Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening test. *British Medical Journal* 2001; 323: 157-62
26. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic test. *JAMA* 1999; 282: 1061-6
27. RCOG. Antenatal screening of Down syndrome. London: RCOG; 2003
28. Ritchie K et al. Routine ultrasound scanning before 24 weeks of pregnancy. *Health Technology Assessment Report 5.* Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland; 2004
29. UK National Screening Committee. National Down syndrome screening programme for England. London: UK NSC; 2003