



Fosterdiagnostik og risikovurdering

2003

- Rapport fra en arbejdsgruppe

Fosterdiagnostik og risikovurdering

Rapport fra en arbejdsgruppe nedsat af
Sundhedsstyrelsen

Fosterdiagnostik og risikovurdering
Rapport (marts 2003)
Udgiver: Sundhedsstyrelsen
© Sundhedsstyrelsen 2003
Design: Sundhedsstyrelsen
Tryk: Sundhedsstyrelsen

Distribution: Sundhedsstyrelsen
Emneord: fosterdiagnostik, risikovurdering, prænatal, graviditet, kromosomfejl, misdannelse, arvelig, monogen, abort.
Sprog: dansk

Pris: 60 kr. (inkl.moms)
URL: <http://www.sst.dk>
Version: 1.0
Versionsdato: 14. marts 2003
Format: pdf, html
ISBN trykt udgave 87-91232-89-9
ISBN elektronisk udgave 87-91232-90-2

Yderligere oplysninger:
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
Postboks 1881
2300 København S
Tlf. 72 22 74 00
e-mail: sst@sst.dk
hjemmeside: www.sst.dk

INDHOLD

1. FORORD	10
1.1.1. UDVÆLGELSE.....	10
1.1.2. FORMÅL (FOSTERDIAGNOSTISKE PARADIGMER)	11
1.1.3. RISIKOVURDERING: ALDESKRITERIET OG DE NYE METODER	11
1.1.4. INFORMERET VALG – NY ROLLE.....	12
1.1.5. METODEUDBUDDET	13
2. PRÆNATAL ARBEJDSGRUPPE.....	15
2.1. BAGGRUND	15
2.2. NEDSÆTTTELSE OG KOMMISSORIUM	15
2.3. MEDLEMMER AF ARBEJDSGRUPPEN	16
3. SAMMENFATNING OG KONKLUSIONER.....	17
3.1. FOSTERDIAGNOSTIKKENS FORMÅL	17
3.2. STYRKELSE AF FORUDSÆTNINGER FOR INFORMERET VALG.....	18
3.3. UNDERSØGELSESMETODERNE.....	21
3.3.1. METODER SOM BELYSER KROMOSOMFEJL	21
3.3.2. METODER SOM BELYSER MISDANNELSER	24
3.3.3. METODER SOM BELYSER ARVELIGE MONOGENE SYGDOMME	25
3.4. KVALITETSSIKRING OG –KONTROL.....	25
3.4.1. KVALITETSSIKRING AF DEN SAMLEDE ORGANISATION. 25	
3.4.2. KVALITETSSIKRING PÅ METODERNES UDFØRELSESNIVEAU	27
3.5. NOGLE KONSEKVENSER AF ÆNDRET ORGANISATION OG/ELLER ÆNDREDE METODER	28
3.6. ØKONOMI.....	30
4. FOSTERDIAGNOSTIK: HISTORIE, FORMÅL OG RAMMER. 34	
4.1. UDVIKLINGEN AF NYE METODER I FOSTERDIAGNOSTIKKEN	34
4.1.1. KROMOSOMUNDERSØGELSER	34
4.1.2. UNDERSØGELSER FOR MISDANNELSER.	36
4.1.3. ARVELIGE MONOGENE SYGDOMME.....	38
4.2. GRUNDLÆGGELSEN AF DET NUVÆRENDE PRÆNATALE TILBUD: BETÆNKNING 803 (1977).	38
4.2.1. INDENRIGSMINISTERIETS BETÆNKNING 803, AFGIVET 1977.	38
4.2.2. VEDRØRENDE FORMÅLET MED PRÆNATAL DIAGNOSTIK	38

INDHOLD

4.2.3. SUNDHEDSSTYRELSENS IVÆRKSÆTTELSE (MEDDELELSE TIL LÆGER, JORDEMØDRE OG SYGEHUSE 1981)	40
4.3. SUNDHEDSSTYRELSENS VEJLEDNING 1994	41
4.3.1. ÆNDRING AF MÅLSÆTNINGEN.....	41
4.4. PATIENTRETSTILLINGSLOVENS BETYDNING FOR DEN GRAVIDES RETTIGHEDER	43
4.4.1. RET TIL AT VIDE/RET TIL IKKE AT VIDE	43
 5. DET INFORMEREDE VALG.....	 44
 5.1. TO PARADIGMER FOR FOSTERDIAGNOSTIK	 44
5.1.1. FOREBYGGELSESPARADIGMET	44
5.1.2. SELVBESTEMMELSESPARADIGME	45
5.1.3. UDVIKLINGEN I DANMARK	45
5.2. UDVÆLGELSEN VED FØRSTE SVANGREKONSULTATION	46
5.2.1. KRITERIER FOR UDVÆLGELSE	46
5.2.2. INDHENTELSE AF SAMTYKKE.....	46
5.2.3. RELATION TIL PATIENTRETSTILLINGSLOVEN	47
5.2.4. RELATION TIL ØVRIGE SVANGREOMSORG	47
5.2.5. RELATION TIL GRAVIDITETEN SOM EN "NORMAL FORETEELSE"	48
5.3. SCREENINGTESTS OG INFORMERET VALG.....	49
5.3.1. SCREENINGTESTS OG DERES ANVENDELSER VED SCREENING OG IKKE-SCREENING.....	49
5.3.2. POPULATIONSUERSØGELSER MED SCREENINGTESTS.....	50
5.3.3. SCREENING OG AUTONOMI	50
5.3.4. INDIKATIONSUERSØGELSER MED SCREENINGTESTS (IKKE SCREENING).....	51
5.3.5. INDIKATIONENS STYRKE	51
5.4. TESTS: SIKKERHED ELLER SANDSYNLIGHED	52
5.4.1. DIAGNOSTISKE TESTS	53
5.4.2. SANDSYNLIGHEDSBASEREDE TESTS (UERSØGELSER FOR RISIKO)	53
5.4.3. ODDS-BASEREDE RISICI.....	55
5.5. DET INFORMEREDE VALG VED FØRSTE LÆGEBESØG....	57
5.6. TRINVIS VALGPROCES I ALMEN PRAKSIS	58
5.6.1. ANDET TRIN: BASAL INFORMATION	58
5.6.2. TREDJE TRIN: ØNSKE OM RISIKOVURDERING	58
5.6.3. FJERDE TRIN: IVÆRKSÆTTELSE	58
5.7. FORSKELLEN MELLEM INFORMERET VALG OG "FRIT VALG PÅ ALLE HYLDER"	59
 6. RISIKO FOR KROMOSOMFEJL	 61
 6.1. SYGDOMME, SOM SKYLDES KROMOSOMFEJL	 61
6.1.1. AUTOSOMALE ANTALSFEJL	61
6.1.2. KØNSKROMOSOM-AFVIGELSE.....	61
6.1.3. STRUKTURELLE KROMOSOMAFVIGELSER	62
6.2. VURDERING AF RISIKO FOR DOWN SYNDROM.....	62
6.2.1. FAMILIÆR FOREKOMST	62
6.2.2. DEN GRAVIDES ALDER	63

INDHOLD

6.3. BIOLOGISKE MARKØRER FOR RISIKO	65
6.3.1. BIOLOGISKE MARKØRER: BIOKEMISKE OG BIOFYSISKE	65
6.3.2. PRINCIPPET I EN RISIKOBeregning MED BIOLOGISKE RISIKOMARKØRER.....	66
6.3.3. BETYDNING AF AT KENDE DEN PRÆCISE GESTATIONSALDER.....	67
6.3.4. VIDENSKABELIG DOKUMENTATION AF TESTS.....	68
6.4. SAMMENLIGNING MELLEM TESTALTERNATIVER	74
6.4.1. MODELBEREGNING	74
6.4.2. RANGORDNING AF TESTS	75
6.5. VALG AF RISIKOGRÆNSE.....	76
6.5.1. RISIKOGRÆNSENS BETYDNING FOR DETEKTIONSRATE OG FALSKPOSITIVRATE	76
6.5.2. RISIKOGRÆNSENS BETYDNING FOR DE PRÆDIKTIVE ODDS	78
6.5.3. FORTOLKNING AF TESTUDSAGN, NÅR DER TAGES HENSYN TIL KVINDENS ALDERSGRUPPE	80
6.5.4. KONSEKVENSER FOR ANTAL INVASIVE UNDERSØGELSER, HVIS BIOLOGISK MARKØRANALYSE ERSTATTER ALDERSKRITERIET	82
 7. RISIKO FOR MISDANNELSER.....	 84
 7.1. ALVORLIGE MISDANNELSER	 84
7.1.1. MISDANNELSESTATISTIKKEN	84
7.1.2. AFGRÆNSNING AF ALVORLIGE MISDANNELSER	84
7.1.3. ÅRSAGER TIL MISDANNELSER	85
7.2. FOSTRETS PROGNOSE VED ALVORLIGE MISDANNELSER	 86
7.2.1. TILSTANDE, HVOR DER KAN STILLES EN GOD PROGNOSE	87
7.2.2. TILSTANDE, HVOR PROGNOSEN ER HÅBLØS ("LETALE MISDANNELSER").....	87
7.2.3. TILSTANDE, HVOR PROGNOSEN TRODS BEHANDLING ER SVÆR AT STILLE.....	87
7.2.4. DE FORSKELLIGE MISDANNELSER.....	88
7.3. KVANTITERING AF MISDANNELSES RISIKOEN	94
7.3.1. A PRIORI RISIKO VED GRAVIDITET UDEN KENDTE FORTILFÆLDE.....	94
7.3.2. GENTAGELSESRIKIO VED FAMILIÆRE FORTILFÆLDE... ..	94
7.3.3. KVINDENS/PARRETS STILLINGTAGEN TIL UNDERSØGELSE FOR MISDANNELSER.....	96
7.4. BIOLOGISKE MARKØRER FOR NEURALRØRSDEFEKT O.A. ÅBNE DEFEKTER.....	 97
7.4.1. BIOKEMISK MARKØRUNDERSGØGELSE	98
7.4.2. BIOFYSISK MARKØRUNDERSGØGELSE (ULTRALYDMARKØRER).....	98
7.4.3. ANVENDELSE AF BIOKEMISK MARKØR: ALFAFØTOFPOTEIN	99
7.4.4. ANVENDELSE AF BIOFYSISKE MARKØRER: ULTRALYD- TEGN.....	99
 8. RISIKO FOR ARVELIG MONOGEN SYGDOM.....	 100

INDHOLD

8.1. HYPPIGHED AF MONOGENE SYGDOMME	100
8.1.1. AFGRÆNSNING, SAMLET PRÆVALENS	100
8.1.2. FORHOLD SOM BESTEMMER HYPPIGHEDEN AF FORSKELLIGE MONOGENE SYGDOMME I BEFOLKNINGEN	101
8.2. TIDLIGT OG SENT DEBUTERENDE SYGDOMME	104
8.2.1. TIDLIGT DEBUTERENDE SYGDOMME MED AUTOSOMAL RECESSIV ARVEGANG	104
8.2.2. TIDLIGT DEBUTERENDE SYGDOMME MED KØNSBUNDEN RECESSIV ARVEGANG	106
8.2.3. TIDLIGT DEBUTERENDE SYGDOMME MED AUTOSOMAL DOMINANT ARVEGANG	107
8.2.4. SENT DEBUTERENDE SYGDOMME MED AUTOSOMAL DOMINANT ARVEGANG	107
8.3. DEN PRÆDIKTIVE VÆRDI AF PARRETS HISTORIE	110
8.3.1. PRÆDIKTIV VÆRDI AF OPLYSNING OM FAMILIÆRE FORTILFÆLDE	110
8.3.2. PRÆDIKTIV VÆRDI AF SLÆGTSKAB MELLEM FORÆLDRENE	111
8.3.3. PRÆDIKTIV VÆRDI AF OPLYSNING OM ETNISK TILHØRSFORHOLD	114
8.4. PRÆDIKTION PÅ BAGGRUND AF ANLÆGSBÆRER DIAGNOSTIK	115
8.4.1. ANLÆGSBÆRERDIAGNOSTIK VED KENDTE FORTILFÆLDE I FAMILIEN	115
8.4.2. RISIKO FOR AUTOSOMAL RECESSIV SYGDOM, HVOR PROBANDEN IKKE TILHØRER KERNEFAMILIEN	116
8.4.3. ANLÆGSBÆRERDIAGNOSTIK UDEN KENDTE FORTILFÆLDE I FAMILIEN	117
8.5. GENEREL FOREBYGGELSE: ANLÆGSBÆRER SCREENING	120
8.5.1. BEGRUNDELSER FOR AT FOREBYGGE V.H.J.A. GENEREL SCREENING	120
8.5.2. NUVÆRENDE RETNINGSLINJER VEDR. CYSTISK FIBROSE OG HÆMOGLOBINSYGDOM	122
8.5.3. ET INFORMERET VALG SOM ALTERNATIV TIL GENEREL FOREBYGGELSE (SCREENING)	124
 9. INVASIV DIAGNOSTIK OG ULTRALYDSCANNING	 126
 9.1. FOSTERDIAGNOSTIK	 126
9.1.1. PRÆNATAL GENETISK DIAGNOSTIK	126
9.1.2. VIGTIGSTE KRAV TIL EN DIAGNOSTISK UNDERSØGELSE	126
9.2. INVASIVE UNDERSØGELSER FOR KROMOSOMFEJL	126
9.2.1. AKTIVITETENS OMFANG	127
9.2.2. PRØVETAGNINGSMETODERNES EFFEKTIVITET	128
9.2.3. DE KROMOSOMDIAGNOSTISKE METODERS PÅLIDELIGHED	128
9.2.4. NYE ”HURTIGMETODER”	129
9.3. INVASIVE UNDERSØGELSER FOR ARVELIG MONOGEN SYGDOM	131
9.3.1. AKTIVITETSUDVIKLINGEN PÅ OMRÅDET	132
9.3.2. DIAGNOSTISKE METODER	132

INDHOLD

9.3.3. METODERNES PÅLIDELIGHED	133
9.4. INVASIV DIAGNOSTIK AF VISSE MISDANNELSER	133
9.5. ULTRALYDSCANNING FOR MISDANNELSER.....	133
9.5.1. UDVIKLING AF APPARATUR FRA OMKRING 1984	133
9.5.2. AKTIVITETSUDVIKLINGEN	134
9.5.3. TO HOVEDFORMÅL MED ULTRALYDSCANNING	135
9.5.4. HELBREDSMÆSSIGE SKADEVIRKNINGER FOR FOSTRET AF ULTRALYD	137
9.5.5. ARBEJDSGRUPPENS KONKLUSION	137
 10. ABORT EFTER FOSTERDIAGNOSTIK	 139
 10.1. ABORTLOVEN	 139
10.1.1. ABORTLOVENS §3, STK 1.3	139
10.1.2. ANDRE BESTEMMELSER	139
10.1.3. BEKYMNING FOR OM GRÆNSEN MELLEM DET ALVORLIGE OG IKKE ALVORLIGE UDVISKES	140
10.2. PROVOKERET ABORT	141
10.2.1. DET SAMLEDE ANTAL PROVOKERET ABORT	141
10.2.2. KORREKTION FOR SPONTANT FOSTERTAB	142
10.2.3. ANTAL PROVOKEREDE ABORTER PGA. ALVORLIG KROMOSOMSYGDOM	144
10.3. TAB AF RASK FOSTER EFTER INVASIV UNDERSØGELSE	144
10.3.1. TAB AF RASK FOSTER EFTER FOSTERVANDSPRØVE SAMMENLIGNET MED EFTER INGEN INVASIV UNDERSØGELSE	144
10.3.2. RISIKO FOR TAB AF RASK FOSTER EFTER MODERKAGEPRØVE SAMMENLIGNET MED FOSTERVANDSPRØVE	145
10.3.3. RISIKO VED <i>TIDLIG</i> FOSTERVANDSPRØVE OG VED <i>TIDLIG</i> MODERKAGEPRØVE	145
10.3.4. SAMLET VURDERING VEDRØRENDE UTILSIGTET ABORT AF RASK FOSTER EFTER INVASIV UNDERSØGELSE	146
10.3.5. UTILSIGTET FOSTERTAB EFTER INVASIV UNDERSØGELSE FOR MONOGEN SYGDOM.	146
10.4. UTILSIGTET ABORT EFTER ULTRALYDSCANNING	146
 11. ORDFORKLARING	 147
 12. INDEKS	 152
 13. TABELLER OG FIGURER	 155
 13.1. TABELLER.....	155
13.2. FIGURER	158

1.FORORD

Når en kvinde er blevet gravid, vil hun næsten altid bestille tid hos lægen, som den første af en række kontakter med læge/jordemoder i svangreomsorgens regi. Svangrejournalen oprettes, en række forhold af mulig betydning for kvindens og fostrets trivsel belyses, og der tages prøver. Efter de gældende retningslinjer vurderer lægen endvidere, om den gravide skal tilbydes *fosterdiagnostik*.

1.1.1.UDVÆLGELSE

Udvælgelsen finder sted efter kriterier, som myndighederne har fastsat. Det drejer sig først og fremmest om alder (om kvinden er over eller under 35 år) og genetisk relevante familieoplysninger. De gravide, som opfylder et eller flere af disse kriterier, bliver informeret og får et tilbud om forskellige former for undersøgelse og/eller genetisk rådgivning – i langt de fleste tilfælde drejer det sig om henvisning til moderkageprøve eller fostervandsprøve. De øvrige får ikke et sådant tilbud, og informeres ikke (heller ikke om, at der har fundet en udvælgelse sted). Dette vil forekomme nogle at være en hensigtsmæssig fremgangsmåde, idet man bl.a. herved undgår af forurolige dem, som ikke kom i risikogruppe. Rapporten anlægger et anderledes syn på dette. Den anskuer konsekvent den beskrevne sortering af gravide som en systematisk anvendelse af *tests* – en screening af *alle* gravide - uden forudgående informeret samtykke. Dette fører til et mere kritisk syn på aktiviteten, end det traditionelle.

De fleste mennesker forbinder begrebet om en *test* med forestillingen om noget åbenlyst instrumentelt – f.eks. tagning af en blodprøve med efterfølgende analyse i laboratoriet, en scanning, eller lign. At spørge en gravid kvinde om hun er over eller under 35 år, eller om der er arvelig sygdom mv. i hendes eller mandens familie, vil forekomme nogle at være trivielt, fortonende sig over i dagliglivets omgangsformer. Man vil fra dette synspunkt ikke mene, at der bør stilles krav til lægen, f.eks. om at denne først skal forklare formålet, eller indhente et udtrykkeligt samtykke til testens foretagelse. Når arbejdsgruppen har anlagt et mere formelt syn på dette, skyldes det især, at konsekvenserne af instrumentelle og ikke-instrumentelle tests kan være helt de samme – f.eks. i form af at klassificeres som risikogavid, at tilbydes bestemte undersøgelser, eller tværtimod ikke at få et sådant tilbud. Mulighederne for at krænke kvindens rettigheder, således som de i dag opfattes i sundhedsvæsnets regi, er derfor også de samme. Arbejdsgruppen viser i rapporten, at hverken ”retten til at vide” eller ”retten til ikke at vide” kan anses for fuldt ud tilgodeset ved den beskrevne form for udvælgelse.

En opretholdelse af denne fremgangsmåde vil ikke harmonere med de sidste ti års hovedstrømning i det danske sundhedsvæsen, som i stigende grad vægter individets selvbestemmelse (autonomi og integritet).

Gravide udvælges efter myndighedsfastsatte kriterier til moderkage- og fostervandsprøve (invasive undersøgelser)

Alle gravide screenes i dag; ikke egtl. informeret samtykke

En test behøver ikke at være instrumentel – konsekvenserne kan være de samme

1.1.2.FORMÅL (FOSTERDIAGNOSTISKE PARADIGMER)

Arbejdsgruppen skelner i rapporten mellem to grundlæggende forskellige syn på fosterdiagnostikkens formål - et mere screenings- og interventionsorienteret *forebyggelsesparadigme*, og et mere informations- og beslutningsorienteret *selvbestemmelsesparadigme*. Efter forebyggelsesparadigmet tjener aktiviteten et generelt sygdomsbekæmpende formål ("kampen mod mongolismen" mv.). Midlet hertil er screening, tidlig diagnose, og tilbud om intervention (abort). Det vigtigste effektmål (succeskriterium) er antallet af provokerede aborter. Fosterdiagnostikken i Danmark blev for 25 år siden udformet som et sådant *offentligt forebyggelsesprogram* (inspireret af WHO), og selv om aktivitetens officielle formål siden er ændret, er praksis i store træk blevet videreført. Efter *selvbestemmelsesparadigmet* er det ikke et samfundsmål, at antallet af børn, som fødes med sygdom eller handicap, skal nedbringes v.h.j.a. abort – uanset hvor svære handicap der måtte være tale om. Formålet er alene – inden for de rammer, lovgivningen har sat - at bistå en gravid kvinde, som *ønsker* en sådan bistand, med at træffe et personligt valg på et informeret grundlag, og at hjælpe kvinden på en sådan måde, at hendes autonomi og personlige integritet ikke krænkes. Uanset udfaldet af kvindens valg, skal det respekteres og støttes.

Det er ikke op til arbejdsgruppen at fastlægge formålet med et prænatalt tilbud i det offentlige sundhedsvæsen, men arbejdsgruppen finder, at Sundhedsstyrelsen ved en revision af sin vejledning bør afklare dette yderligere. Arbejdsgruppen har foreløbig set Folketingets vedtagelse i 1998 af Lov om patienters retsstilling som en indikation af, hvilken vej udviklingen går. Loven er grundlag for en patients^{1]} udøvelse af selvbestemmelse overalt i sundhedsvæsenet, herunder svangreomsorgen. En gravid har således tilsvarende rettigheder, som en person, der med enhver anden relevant henvendelsesårsag definerer sig selv som patient i lovens forstand. Dette omfatter bl.a. "retten til at vide" (information) og "retten til ikke at vide". Styrkelsen af kvindens retsstilling harmoniserer ikke med den beskrevne praksis på området.

1.1.3.RISIKOVURDERING: ALDERSKRITERIET OG DE NYE METODER

Størsteparten af de invasive undersøgelser (moderkage- og fostervandprøver) som i dag foretages, skyldes at alle kvinder over 35 år får tilbud herom. Fra et teknisk synspunkt er alderskriteriet (35-års reglen) en *risikovurdering*. Om en sådan kan man spørge, hvor pålidelig og effektiv den er. Dette kan belyses på forskellige måde. Man kan dels se på alderskriteriets *detektionsrate* (hvor stor en del af afficerede fostre der findes ved at undersøge dem, der er ældre end den fastsatte grænse), dels på dets *falskpositivrate* (hvor stor en del af alle gravide, der med dette kriterium bliver udvalgt til invasiv diagnostik uden at have et afficeret foster).

To fosterdiagnostiske paradigmer: generel forebyggelse, eller kvindens selvbestemmelse?

Kvindens værdighed, autonomi og integritet (Patientretstillingsloven)



Figur 1—1

Ret til at vide
Ret til ikke at vide

Alderskriteriet er en *test* som belyser risiko

^{1]} Ved en patient forstår loven enhver bruger af sundhedsvæsenet, hvadenten vedkommende er rask eller syg.

Endvidere kan man se på hvor stor *prædiktiv værdi* kriteriet har, dvs. hvad er sandsynligheden (eller odds) for at fostret er afficeret, hvis alderskriteriet er opfyldt, og hvad er sandsynligheden (odds) herfor, hvis alderskriteriet ikke er opfyldt. Dette muliggør at alderskriteriets værdi som risikovurdering kan sammenlignes med andre (nye) metoder, idet disse karakteriseres på samme måde. Det drejer sig eksempelvis om tests baseret på en blodprøve fra moderen og/eller en undersøgelse hvor fostrets ”nakkefold” måles med ultralydundersøgelse. Sammenligningen fører til en meget entydig konklusion: de nye tests muliggør at kun halvt så mange kvinder som i dag ville skulle tilbydes invasiv diagnostik (halvt så stor falsk-positivrate), men alligevel ville de kunne påvise dobbelt så mange fostre med alvorlig kromosomsygdom (dobbelt så stor detektionsrate). Da én ud af hver 100 invasive undersøgelser medfører at fostret tabes (uanset at det er rask), er muligheden for at halvere antallet af disse undersøgelser af stor betydning. Hertil kommer, at de nye metoder i kraft af deres større prædiktive værdi giver kvinden et langt bedre grundlag for selv at afgøre, om hun ønsker invasiv diagnostik. Arbejdsgruppen anbefaler at alderskriteriet afskaffes, og erstattes af de nyere metoder til risikovurdering. Samtidig peger arbejdsgruppen på betydningen af, at Sundhedsstyrelsen fastsætter bestemte krav til disse undersøgelser og deres anvendelse. Det gælder specielt i spørgsmålet om hvilken *risikogrænse* der skal fastsættes for disse tests. Dette er langt fra alene et teknisk spørgsmål, men tværtimod noget der ideelt burde være genstand for en samfundsmæssig drøftelse. Ud fra et rent forebyggelsessynspunkt vil man lægge denne grænse et andet sted, end man vil ud fra et selvbestemmelsessynspunkt. Dette understreger betydningen af, at skabe klarhed over fosterdiagnostikkens formål. Forbindelsen mellem det værdimæssige og det teknologiske aspekt er indgående analyseret i *kapitel 6.5*, som ikke er helt nemt, men vigtigt.

1.1.4. INFORMERET VALG – NY ROLLE

Karakteristisk for den nuværende organisation af fosterdiagnostikken er, at det er det offentlige sundhedsvæsen (myndighederne), som tager et initiativ i forhold til den gravide – ikke omvendt. Denne rollefordeling er rodfastet i den oprindelige opfattelse af det prænatale tilbud som et offentligt forebyggelsesprogram. Stillet over for et konkret tilbud om undersøgelse har en kvinde mulighed for at *vælge fra*, men dette er ikke altid uproblematisk. Selve tilbuddet tolkes som signal om en øget risiko, med myndighedernes signatur. Afviser kvinden tilbuddet, kan der efterlades en tvivl eller bekymring, som kaster en lang skygge i resten af svangerskabet. For nogle vil bekymringen være uafrystelig (eksempel på integritetskrænkelser).

Rollerne kunne godt byttes om, så det var op til kvinden at tage et initiativ – at vælge *til*. Det ville i realiteten repræsentere en afskaffelse af screening som grundlag for det prænatale tilbud, fordi det så er kvinden, der ”udvælger sig selv”. Mest konsekvent kunne det i teorien gøres ved at løsrive fosterdiagnostikken helt fra svangreomsorgens øvrige elementer, så den gravide skulle bestille særskilt tid hos lægen, hvis hun ville drøfte dette spørgsmål.

Prædiktiv værdi – et nøglebegreb

Alternativer til alderskriteriet: blodprøve, ”nakkefold”

Halvt så mange invasive undersøgelser

Halvt så mange raske fostre mistet efter invasiv undersøgelse

Alderskriteriet afskaffes – i stedet blodprøve og/eller ”nakkefold”

Tests er ikke værdifrie: værdier og teknologi spiller sammen

Det offentlige tager i dag initiativet – kvinden kan vælge *fra*

Rollerne kunne byttes om.

Så kvinden skulle tage initiativet - vælge *til*.

Mere jordnært kunne man forestille sig en sige-til model inden for rammerne af 1. svangrekonsultation, og det er det, arbejdsgruppen lægger op til.

Arbejdsgruppen peger på, at den praktiserende læge kunne tillægges en helt anden rolle, end den rolle som ”screener”, lægen har i dag. Opgaven kunne være at tilbyde den gravide/parret et *informeret valg*, som kunne være et *tilvalg* eller et *fravalg* af det fosterdiagnostiske perspektiv. Det forudsætter, at lægen kan indgå som en kompetent dialogpartner, der bl.a. kan belyse konsekvenserne – også de problematiske – af forskellige undersøgelser, samt at der aldrig kan gives garanti for et normalt barn. Der er her tale om en ydelse som vil skulle udvikles, og som vil kræve en opgradering af den praktiserende læges kompetence. Arbejdsgruppen har ved sine drøftelser savnet en stærkere repræsentation af erfaring fra almen praksis, men skal på den anden side fremhæve, at der under alle omstændigheder vil være behov for at udvikle og beskrive denne ydelse, eksempelvis med udarbejdelse af en ”drejebog” for den praktiserende læge. Samtidig vil der – specielt i en overgangsfase - være behov for at se på *back-up*-løsninger, som vil skulle baseres på det team af jordemødre, læger og specialuddannede sygeplejersker, som findes på fødestederne, samt de klinisk-genetiske afdelinger.

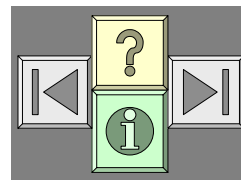
1.1.5.METODEUDBUDET

Tilgodeses hensynet til kvindens selvbestemmelse stærkere, vil dette alt andet lige kunne føre til en større og mere differentieret efterspørgsel af ydelser, end i dag. Mulighederne er i dag en bedre risikovurdering for alvorlig kromosomsygdom og enkelte monogene sygdomme (bl.a. cystisk fibrose (dansk-etniske) og hæmoglobinsygdomme (indvandrere)), bedre undersøgelse for misdannelser, afkortet ventetid på visse prøvesvar pga. nye ”hurtigmetoder”, samt bedre information og rådgivning omkring undersøgelserne. Den nuværende efterspørgsel såvel som metodeudbuddet er reelt i vidt omfang bestemt af den offentlige *udbyder* (qua de myndighedsfastsatte kriterier), hvorimod efterspørgslen i et system baseret på *informeret valg* vil influeres mere af den gravide *bruger* af systemet. Der har på det fosterdiagnostiske område ikke været tradition for at informere om andre undersøgelsesmuligheder end dem, som rent faktisk blev tilbudt. Hertil kommer, at informationen kun har været givet til de kvinder, som faktisk fik et sådant tilbud. Dette kan have begrænset en brugerbestemt efterspørgsel, som vil synliggøres, hvis den gravide informeres i det omfang, hun ønsker at blive informeret om undersøgelsesmulighederne. Arbejdsgruppen har ikke udført detaljerede økonomiske beregninger, men har beregnet overslag på forskellige forudsætninger om udviklingen. Da der kan opnås betydelige besparelser i et system med færre invasive undersøgelser, er de økonomiske konsekvenser væsentligt mindre end det evt. kunne antages. En egentlig reform af systemet i den beskrevne retning vil dog føre til at omkostningerne udregnet per gravid kan ventes at stige fra nuværende 12-1300 kroner, til op mod 2000 kroner.

Sige-til model

Ændret rolle for den praktiserende læge?

Tilbyde et informeret valg



Figur 1—2

Behov for back-up

Mulighederne

Idag bestemmes efterspørgslen af ”udbyderen”

Selvbestemmelse medfører, at den gravides krav og ønsker kan influere på efterspørgslen

Økonomi

FORORD

Arbejdsgruppen forudsår, at de gravide, som tilvælger fosterdiagnostik, hyppigst vil efterspørge en vurdering af risiko for alvorlig kromosomsygdom (blodprøve, nakkefoldundersøgelse), og en ultralydundersøgelse som kan belyse om der er alvorlige misdannelser. Konkret vil det f.eks. kunne dreje sig om at kvinden får belyst risikoen for at fostret har alvorlig kromosomsygdom, idet der tages en blodprøve omkring 10 uger, og kort efter udføres en ultralydundersøgelse hvor man ser efter fostrets "nakkefold". Svaret på de to undersøgelser tilsammen viser, om der er høj eller lav risiko for, at fostret har Down syndrom. Dette svar kan kvinden bruge til at afgøre, om hun ønsker en moderkageprøve/fostervandsprøve. Nogle uger senere (ved 17-19 uger) udføres så en ultralydsscanning hvor der ses efter alvorlige misdannelser. Kvinden kan også vælge at udsætte begge undersøgelser til omkring 15-19 uger, hvor en blodprøve da kan belyse risiko for Down syndrom, og ultralydundersøgelsen for misdannelser kan udføres kort efter. Eller kvinden kan beslutte at kun den ene, eller den anden, af disse undersøgelser skal udføres.

En ultralydsscanning er erfaringsmæssigt den mest ønskede undersøgelse blandt de gravide, ligesom den er blevet et rutineredskab i obstetrikken. I de andre nordiske lande kan alle gravide vælge en sådan undersøgelse, samt at den skal udføres ved 17-19 uger, hvor misdannelser påvises med størst sikkerhed. Sundhedsstyrelsen har gennem en årrække opretholdt en reservation, idet man alene har anbefalet undersøgelsen ved *kendt* øget risiko. I samme periode har der alligevel været en voksende anvendelse, således at stort set alle gravide også herhjemme gennemgår *mindst* én ultralydundersøgelse, heraf i dag op mod halvdelen en misdannelsesscanning. Det er vanskeligt at forestille sig, at et system som baseredes mere entydigt på kvindens selvbestemmelse ville kunne harmonere med en rigoristisk opretholdelse af et myndighedsfastsat udvælgelseskriterium. Hertil kommer, at undersøgelsens værdi ved påvisning af misdannelser er veldokumenteret.

Det er sandsynligt, at der i et system baseret på kvindens selvbestemmelse inden for lovgivningens rammer, ville kunne ses en mere begrænset efterspørgsel af anlægsbærerdiagnostik for nogle sjældne arvelige sygdomme. Arbejdsgruppen diskuterer dette i rapporten, hvor det også anføres, at der kan være behov for at se på fastsættelse af mindstegrænser for risiko, under hvilke det offentlige ikke vil tilbyde sådanne undersøgelser gratis. Informeret valg og selvbestemmelse er ikke det samme som "frit valg fra alle hylder", og ubegrænset adgang til alt er ikke en forudsætning for at have et samfundsmæssigt forsvarligt tilbud, som de gravide, der ønsker at benytte det, generelt vil være tilfredse med.

De gravide, som tilvælger fosterdiagnostik, vil især efterspørge blodprøve-"nakkefold", samt ultralydsscanning

"Tidlig" eller "sen" undersøgelse

Misdannelsesscanning

Mindstegrænser for risiko?

Selvbestemmelse ikke det samme som "frit valg fra alle hylder".

2.PRÆNATAL ARBEJDSGRUPPE

2.1.BAGGRUND

Allerede da Sundhedsstyrelsen i 1994 udsendte *Vejledning om prænatal information, rådgivning og undersøgelse*, varsledes en fornyet revision af retningslinjerne i lyset af den hurtige udvikling på området (bl.a. metoder til risikovurdering og nye molekylærbiologiske metoder). Denne udvikling er fortsat i sidste halvdel af 1990'erne, hvilket danner baggrund for arbejdsgruppens nedsættelse.

2.2.NEDSÆTTELSE OG KOMMISSORIUM

Arbejdsgruppen blev nedsat i marts 2000 med følgende kommissorium:

”Arbejdsgruppen har til opgave kortfattet at redegøre for metoder til påvisning af misdannelser og sygdomme hos fostret. Arbejdet skal udmunde i en teknisk rapport, som kan danne baggrund for en mulig revision af Sundhedsstyrelsens vejledning om prænatal genetisk information, rådgivning og undersøgelse.”

VEDR. KOMMISSORIETS FORTOLKNING

Sundhedsstyrelsen har i arbejdsgruppen tilkendegivet, at antallet af invasive undersøgelser (moderkageprøver, fostervandsprøver) bør søges begrænset i det mulige omfang pga. den dermed forbundne risiko for fostret.

Sundhedsstyrelsen har endvidere tilkendegivet i arbejdsgruppen, at en gravid kvinde i svangreomsorgens regi er omfattet af Lov om patienters retsstilling, som trådte i kraft 1998.

Der er anlagt en bred fortolkning af kommissoriet, dels i lyset af ovennævnte tilkendegivelser, dels ud fra den grundbetragtning, at vurdering af fosterdiagnostiske metoder ikke kan isoleres fra spørgsmålet om fosterdiagnostikkens formål. Sundhedsstyrelsen har været orienteret herom. Arbejdsgruppens korte redegørelse (jf. kommissoriet) fremstår i rapporten som sammenfatning og konklusioner af rapportens hoveddel.

AFHOLDTE MØDER MV.

Der er afholdt femten møder, heraf fjorten møder i perioden 1.oktober 2000-4.februar 2003. Tre møder har været heldagsmøder.

Ved visse beregninger, der krævede specielt udviklet software, er arbejdsgruppen blevet bistået af prof. Howard Cuckle, Leeds University, England (kapitel 6 (modelberegninger)).

VEDR. PRÆIMPLANTATIONS DIAGNOSTIK.

Arbejdsgruppen har ikke omtalt præimplantationsdiagnostik, idet en nylig grundig, dansk medicinsk teknologivurdering foreligger (Ingerslev HJ et al. Præimplantationsdiagnostik. Serien Medicinsk Teknologivurdering – puljep projekter 2002;2(1)).

Opgaven

Redegøre for fosterdiagnostiske metoder

Antal af invasive undersøgelser skal begrænses

Patientretstillingsloven

Bred fortolkning af kommissoriet

2.3.MEDLEMMER AF ARBEJDSGRUPPEN

Afdelingslæge *Peter Saugmann-Jensen*, Sundhedsstyrelsen (formand).^x

psj@sst.dk

Professor, dr.med. *Karen Brøndum-Nielsen*, John F. Kennedy Institut, Kromosomlaboratoriet.

kbn@kennedy.dk

Afdelingslæge *Michael Christiansen*, Statens Serum Institut, Klinisk-biokemisk afdeling (fra 1.3.2001).

mic@ssi.dk

Afdelingslæge *Johanne M.D. Hahnemann*, John F. Kennedy Institut (fra 1.5.2000).

jmh@kennedy.dk

Adm. overlæge *Peter K.A. Jensen*, Århus Kommunehospital, Klinisk-genetisk afdeling.

pkaj@akh.aaa.dk

Professor, dr.med. *Jørgen Falck Larsen*, KAS Herlev, Gynækologisk-obstetriske afdeling (som Sundhedsstyrelsens sagkyndige i gynækologi-obstetrik)³.

falcklarsen@dadlnet.dk

Adm. overlæge, dr.med. *Torben Larsen*, KAS Herlev, Ultralydafdelingen. (Dansk Ultralyddiagnostisk Selskab).

tola@herlevhosp.kbhamt.dk

Overlæge, dr.med. *Claes Lundsteen*, H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Kromosomlaboratoriet, afsnit 4051. (Dansk Selskab for Medicinsk Genetik).

claesl@rh.dk

Chefjordemoder *Hanne Kjærgaard*, Hvidovre Hospital, Fødeafd. 546[♥]. (Sundhedsstyrelsens sagkyndige i jordemodervæsen).

hanne.kjaergaard@rh.dk

Professor, overlæge, dr.med. *Bent Nørgaard-Pedersen*, Statens Serum Institut, Klinisk-biokemisk afdeling.

bnp@ssi.dk

Professor, adm. overlæge *Gert Bruun Petersen*, Vejle sygehus, Klinisk-genetisk afdeling.

gbp@vs.vejleamt.dk

Afdelingslæge *Tove Petersen*, Sundhedsstyrelsen, 5.kontor.

tp@sst.dk

Overlæge *Kirsten Rasmussen*, Odense Universitetshospital, Klinisk-genetisk afdeling KKA.

kirsten.rasmussen@ouh.fyns-amt.dk

Professor, overlæge, dr.med. *Flemming Skovby*, H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Klinisk-genetisk afdeling.

fskovby@rh.dk

Overlæge, dr.med. *Ann Tabor*, Hvidovre Hospital, Gynækologisk-obstetriske afdeling. (Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi).

ann.tabor@hh.hosp.dk

Adm. overlæge, dr.med. *Niels Ulbjerg*, Skejby Sygehus, Gynækologisk-obstetriske afdeling. (Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi).

ulbjerg@dadlnet.dk

SEKRETARIAT FOR ARBEJDSGRUPPEN:

Læge, Ph.D. *Birgitte Bjerre*, Sundhedsstyrelsen, 2.kontor.

bdp@sst.dk

Sekretær *Fabienne Primault*, Sundhedsstyrelsen, 2.kontor.

fpr@sst.dk

^x Fra 1.september 2000 (1.4- 1.9. 2000 Lene Skak Iversen).

³ Nu prof.em.

[♥] Nu Ph.D. studerende, H:S Rigshospitalet.

3.SAMMENFATNING OG KONKLUSIONER

3.1.FOSTERDIAGNOSTIKKENS FORMÅL•

Svangreomsorgens nuværende tilbud til gravide om prænatal genetisk information, rådgivning og undersøgelse blev grundlagt for et kvart århundrede siden med en betænkning fra Indenrigsministeriet. På baggrund af betænkningen udsendte Sundhedsstyrelsen en meddelelse i 1978 (rev. 1981, fortsat gældende). Med udgangspunkt heri, samt med hjemmel i loven om svangerskabshygiejne og fødselshjælp, fastsætter Sundhedsstyrelsen retningslinjer for det prænatale tilbud, hvilket senest er sket i 1994.

Det prænatale tilbud blev oprindeligt udformet som et forebyggelsesprogram i offentligt regi, hvis formål var at muliggøre fødsel af færre børn med svære handicaps. Det skete ud fra en helhedsvurdering af, hvad man på datidens forudsætninger mente gavnede de gravide betragtet som gruppe. Det organisatoriske forbillede sås i den effektive bekæmpelse af visse folkesygdomme gennem screening, tidlig diagnose, og tilbud om intervention. Forebyggelsesbegrebet og screeningstankegangen blev således på en direkte måde kædet sammen med abort. Screeningen blev baseret på generelle kriterier for risiko (bl.a. alderskriteriet), som den praktiserende læge skulle anvende ved visitation af gravide til fostervandsundersøgelse eller genetisk rådgivning. Den praktiserende læge fik dermed en central rolle som screeningsinstans. Dette harmonerede dels med den praktiserende læges traditionelle funktion som portvagt til sygehusvæsenet, dels skabte det forudsætning for, at det prænatale tilbud smidigt kunne indpasses i den øvrige svangreomsorg.

I Sundhedsstyrelsens vejledning fra 1994 forlod man efter en bred høring den officielle forebyggelsesmålsætning. Vejledningen fastslog i stedet, at gravide kvinder *med øget risiko* skulle sikres et handlegrundlag, for at de kunne udøve deres ret til selvbestemmelse. Det ud fra et selvbestemmelseshensyn problematiske element – screeningen – kunne ses som en nødvendig forudsætning for at identificere disse kvinder, og opretholdtes. Den ændrede målsætning fik derfor ikke dybtgående konsekvenser for praksis.

Arbejdsgruppen er i kommissoriet fra Sundhedsstyrelsen alene pålagt at gennemgå de fosterdiagnostiske metoder.

1977: Betænkning 803 fra indenrigsministeriet

1978, 1981: Sundhedsstyrelsens meddelelse til læger, jordemødre og sygehuse

1994: Sundhedsstyrelsens vejledning om prænatal genetisk information, rådgivning og undersøgelse

1998: Patientretstillingsloven

• Illustrationer som er anbragt i *højre margin* til sammenfatningen kommenteres ikke detaljeret på dette sted. Hensigten med dem er at antyde problemstillinger, som mere indgående overvejes i selve rapporten.

SAMMENFATNING

En selvstændig stillingtagen til det samfundsmæssige formål med det prænatale tilbud falder uden for dette. Imidlertid kan metodeanvendelse ikke ses helt isoleret fra det formål, som anvendelsen knytter sig til, eksempelvis om en bestemt undersøgelse skal anvendes i et generelt forebyggelsesøjemed, eller på konkret indikation i lyset af den gravides/parrets egne ønsker og behov.

Gennem en årrække er der i sundhedsvæsenet lagt stigende vægt på, at patientens autonomi (selvbestemmelsesret) og integritet skal respekteres. Disse begreber har været centrale temaer i 1990'ernes udvikling inden for bioetikken. De blev inkorporeret i dansk lovgivning med Lov om patienters retsstilling. Loven trådte i kraft 1998 og har således ikke kunnet have virkninger for Sundhedsstyrelsens nuværende vejledning, som er fra 1994.

Loven er grundlaget for en patients udøvelse af selvbestemmelse overalt i sundhedsvæsenets regi. Ved en patient forstås i loven enhver bruger af sundhedsvæsenet, hvadenten vedkommende er rask eller syg, ligesom lovbestemmelserne præciserer, at svangreomsorgen er omfattet. En gravid kvinde har således inden for rammerne af svangreomsorgen de samme rettigheder som en person, der med enhver anden relevant henvendelsesårsag definerer sig selv som patient i patientretstillingslovens forstand. I det omfang hun ønsker det, har hun krav på at modtage information om de med tilstanden forbundne mulige risici, herunder om undersøgelser som kan belyse hendes tilstand.

Arbejdsgruppen har bl.a. på ovenstående baggrund fundet, at Sundhedsstyrelsen ved sin revision af vejledningen bør komme med en klar udmelding, som præciserer kvindens retsstilling i relation til det prænatale tilbud om information, rådgivning og undersøgelse i svangreomsorgens regi.

1) Der bør ved en kommende revision af vejledningen skabes øget klarhed over formålet med det prænatale tilbud: om der heri indgår et samfundsmæssigt ønske om at forhindre fødsel af børn med alvorlig sygdom eller handicap, eller om formålet alene er at bistå en gravid kvinde, som ønsker en sådan bistand, med at træffe sine egne valg, og på en sådan måde at kvindens autonomi og personlige integritet, samt lovgivningens bestemmelser, respekteres fuldt ud.

3.2.STYRKELSE AF FORUDSÆTNINGER FOR INFORMERET VALG

Ved sine drøftelser har arbejdsgruppen til en vis grad forudsat, at Sundhedsstyrelsens overvejelser, bl.a. henset til patientretstillingsloven, vil føre til en stærkere vægtning af hensynet til kvindens autonomi og integritet. Arbejdsgruppen har i lyset heraf set nøjere på karakteren af den udvælgelse af gravide kvinder til/fra tilbuddet om prænatal diagnostik, som danner grundlag for det nuværende system.

To opfattelser af fosterdiagnostikkens formål (forklaret side 43-44).

	Paradigme	
	Forebyggelse	Selvbestemmelse
Målsætning	Reducere forekomst	Give handlegrundlag
Fokus	Gruppe	Individ
Indikation for undersøgelse	Generel (screening)	Konkret
Information	Standardiseret, afsenders pligt	Individualiseret modtagers ret
Samtykke	Reaktivt (J/N)	Aktivt (ønskes)
Genetisk rådgivning	Direktiv (vejledende)	Nondirektiv (neutral)
Beslutning om intervention	Kvindens	Kvindens
Vigtigste effektmål (succesparametre)	Tilslutningsprocent, detektionsrate, interventionsrate, evt. cost-benefit	Kvindens/parrets oplevelse af at have haft et reelt valg, som på kort og langt sigt ikke fortrydes

Tabel 3—A (side 45)

Behov for større klarhed om fosterdiagnostikkens formål –generel forebyggelse, eller kvindens autonomi?

SAMMENFATNING

Udvælgelsen af gravide finder sted hos den praktiserende læge i forbindelse med 1. svangrekonsultation. Den finder sted på grundlag af risikokriterier. Det vigtigste risikokriterium er kvindens alder (over eller under 35 år), hvortil kommer en række familiære genetiske oplysninger (bl.a. fortilfælde i familien). Såfremt kvinden opfylder et af disse kriterier, betragtes hun som risikoperson og tilbydes prænatal information, rådgivning og evt. diagnostik. Hvis kriterierne ikke er opfyldt, informeres kvinden ikke (heller ikke om, at der har fundet en udvælgelse sted). Der er ikke fastsat formelle betingelser om information og samtykke i relation til denne udvælgelsesprocedure. Generelt antages samtykket for stiltiende givet i og med at kvinden henvender sig hos den praktiserende læge.

Arbejdsgruppen konstaterer i rapporten, at udvælgelsen både formelt og reelt bygger på en *screening* af *alle* gravide. De potentielle konsekvenser af en screening for de undersøgte er uafhængige af, om screeningen sker på grundlag af udspørgen, eller på grundlag af mere indgribende metoder f.eks. en blodprøve. Fremgangsmåden rejser visse problemer såvel i forhold til ”retten til viden”, som i forhold til ”retten til ikkeviden” (patientretstillingsloven). Et eksempel på sidstnævnte er, at en gravid kvinde kan blive konfronteret med en øget genetisk risiko, som hun muligvis ikke ønskede at kende, og ikke ville være blevet bekendt med, såfremt et informeret samtykke til screeningen forudgående var søgt indhentet.

Et andet problem er, at mange af de kvinder, som ikke udvælges af screeningen, faktisk har en høj risiko, som ville kunne påvises med andre (nyere) metoder end de anvendte.

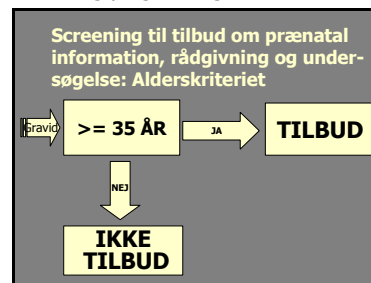
Arbejdsgruppen har vurderet, at der er behov for væsentlige ændringer i den eksisterende praksis, såfremt kvindens/parrets autonomi skal respekteres i det omfang, patientretstillingsloven tilsiger.

2) Arbejdsgruppen peger på, at den praktiserende læge kunne tillægges en anderledes rolle i relation til det prænatale tilbud. Lægens rolle kunne først og fremmest være at bistå den gravide/parret med at træffe et informeret valg, som kunne være et tilvalg eller et fravalg af det fosterdiagnostiske perspektiv.

En mindre gruppe af gravide kvinder/par har en meget afklaret holdning til, om de ønsker at benytte muligheder for fosterdiagnostik. I forhold til de fleste andre ville en dialog med kvinden/parret, hvor der spørges og svares fra begge sider, være en forudsætning for at vurdere hvilke behov, ønsker og bekymringer kvinden/parret evt. havde, og hvad deres informationsbehov var. Formålet med en sådan dialog skulle klart signaleres, så samtykke blev indhentet. Som udgangspunkt ville det ikke være lægens opgave at foreslå bestemte undersøgelser, men at give plads for parrets initiativ, blandt andet ved at give informationer. Arbejdsgruppen peger på en trinvist struktureret proces, som kunne muliggøre, at kvinden/parret i det omfang de selv ønsker dette ville kunne modtage en afbalanceret information om risici og

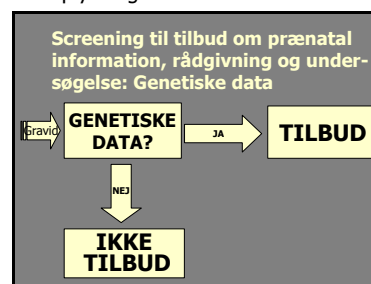
Udvælgelsen af gravide

Screening på grundlag af alderskriteriet.



Figur 3—1

Screening på grundlag af familiære genetiske oplysninger.



Figur 3—2

Ændret rolle for den praktiserende læge: tilbyde et ”informeret valg”

SAMMENFATNING

undersøgelsesmetoder samt de perspektiver heraf, som evt. kan komme på tale.

Informationen ville også omfatte at henlede parrets opmærksomhed på de problemstillinger der kan opstå f.eks. som følge af inkonklusive fund, behov for at gentage undersøgelser, abortperspektivet, og at det prænatale tilbud ikke kan give sikkerhed for fødsel af et barn uden sygdom eller misdannelse. Såfremt parret ønskede at benytte de tilgængelige muligheder for fosterdiagnostik mv., ville det være lægens opgave at iværksætte dette (henvise). Lægen skulle således have et tilstrækkeligt kendskab til undersøgelsesmulighederne, herunder til principperne for sandsynlighedsbaserede tests som arbejdsgruppen omtaler i det følgende.

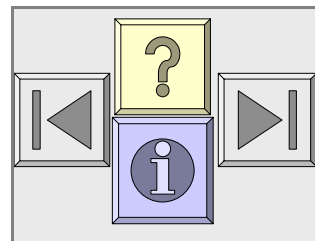
Formålet med det informerede valg ville være at sikre, at eventuelt iværksatte undersøgelser var konkret begrundet i parrets ønske på baggrund af fyldestgørende information.

Arbejdsgruppen peger på, at den her skitserede ydelse i almen praksis ville kunne udvikles ved, at Sundhedsstyrelsen i sit regi inddrog relevant ekspertise, herunder Dansk Selskab for Almen Medicin og Den Almindelige Danske Jordemoderforening. Der vil være et behov for en praktisk ”drejebog” for ydelsen, og en skriftlig patientinformation som kunne understøtte dette. Med de krav, som stilles til den beskrevne proces, vil denne evt. ikke kunne rummes inden for rammerne af 1. svangrekonsultation, hvor mange andre opgaver også skal løses. Der bør derfor evt. være mulighed for, at en særskilt konsultation efter en konkret vurdering kan afsættes inden for de umiddelbart efterfølgende dage.

3) Som en afledet konsekvens af det informerede valg ved 1. svangrekonsultation ville der være behov for at styrke informations- og rådgivningsressourcerne også på andre niveauer af det prænatale tilbud, herunder med inddragelse af jordemødre og sygeplejersker med den fornødne kompetence.

Indførelse af et informeret valg ville efter arbejdsgruppens vurdering ikke mindske, men øge efterspørgsel af information og rådgivning også på andre niveauer. Dels ville de praktiserende læger efterspørge klinisk-genetisk rådgivning, dels ville de gravide som henvises til især gynækologisk-obstetriske afdelinger i højere grad være bevidste om problemstillinger og kunne formulere spørgsmål. Der ville derfor være behov for en styrkelse af sådanne ressourcer, hvilket bl.a. omfatter kursus- og efteruddannelsesvirksomhed, udarbejdelse af informationsmateriale, og afsættelse af person-ressourcer. Ved rådgivningen af gravide ville der være behov for øget inddragelse eksempelvis af jordemødre i jordemodercentre, afdelings-jordemødre i de gynækologisk-obstetriske afdelinger, samt særligt uddannede sygeplejersker.

I stedet for generel screening kunne den enkelte gravide tilbydes et informeret tilvalg/fravalg af det fosterdiagnostiske perspektiv



Figur 3—3

Screeningtests kan anvendes inden for et screeningsregi (generel indikation), eller uden for et screeningsregi (konkret indikation). Læs nærmere i kapitel 5.

		Screeningtest	
		Diagnostisk test	Sandsynligheds test
Udførelse (design)	Populationsundersøgelse (screening)	A. Undersøgelse på <i>generel</i> indikation (gruppetilhør)	B. Undersøgelse på <i>generel</i> indikation (gruppetilhør)
	Indikationsundersøgelse (ikke screening)	C. Undersøgelse på <i>konkret</i> indikation (egne forhold)	D. Undersøgelse på <i>konkret</i> indikation (egne forhold)

Tabel 3—B (side 50)

3.3.UNTERSØGELSESMETODERNE

Såfremt man afskaffede den systematiske screening af gravide til/fra et tilbud om prænatal information, rådgivning og undersøgelse, ville dette tilbud i princippet stå åbent for enhver gravid kvinde, som på informeret baggrund *ønsker* at benytte det. Alligevel har arbejdsgruppen fundet, at det vil være muligt at kombinere dette med en stærk begrænsning i antallet af fostervandsundersøgelser og moderkageprøver (invasive undersøgelser). Ønskeligheden af en sådan begrænsning skyldes især, at disse undersøgelser hos omkring 1% af de undersøgte fører til, at et rask foster går til grunde og tabes efter undersøgelsen. Dette er et problem, såvel i forholdet til den enkelte gravide, som fra en samfundsmæssig vurdering.

Ved den aktuelle praksis i forhold til kromosomdiagnostikken er forholdet mellem antallet af raske fostre, der tabes efter invasiv diagnostik, og antallet af syge fostre som ville være født hvis der ikke var udført diagnostik, af størrelsesorden 1:1. Antallet af invasive undersøgelser vil kunne reduceres kraftigt ved at afskaffe det såkaldte alderskriterium, og indføre en stærkt forbedret risikovurdering som forudsætning for stillingtagen til invasiv diagnostik.

3.3.1.METODER SOM BELYSER KROMOSOMFEJL

4) Det foreslås, at alderskriteret (35-års reglen) afskaffes, idet det er blevet utidssvarende.

En kvindes risiko for at føde et barn med Down syndrom stiger med alderen, men uden springvise (diskontinuerte) ændringer, så der er ikke nogen naturbestemt "aldersgrænse". Reglen om, at alle kvinder som er fyldt 35 ved graviditetens indtræden, skal tilbydes fostervandsundersøgelse eller moderkageprøve (kromosomanalyse), blev i sin tid fastsat ud fra en samfundsmæssig økonomisk rentabilitetsanalyse, hvis forudsætninger senere er bortfaldet. Alder var dengang den eneste kendte risikofaktor for Down syndrom.

Arbejdsgruppen har i rapportens *kapitel 6* foretaget en vurdering af alderskriteriets værdi. Anvendt i et systematisk screeningsregi, som den nuværende organisation af det prænatale tilbud, er alderskriteriet en relativt ineffektiv screeningsvariabel, som kan opdage 37% af Down syndrom for en falskpositiv rate på knap 11% af alle gravide. Det høje antal falskpositive repræsenterer det antal, som efter den gældende vejledning skal tilbydes invasiv fosterdiagnostik (fostervandsundersøgelse, moderkageprøve) med den dermed forbundne risiko for tab af et rask foster.

Uden for et systematisk screeningsregi er alderskriteriet ikke brugbart, idet oplysning om en kvindes *faktiske alder* giver en bedre indikation af kvindens odds for at føde et barn med Down syndrom end oplysning om, at kvinden er *over*, respektive *under* 35 år. Alderskriteriet giver således ikke den enkelte kvinde et rationelt handlegrundlag.

1% af de invasive undersøgelser fører til, at fostret utilsigtet går til grunde og tabes

Forbedret risikovurdering er nøglen til at begrænse anvendelse af invasive undersøgelser – dermed begrænse tab af raske fostre

Alderskriteriet er selv forældet

I 1978 blev "alderskriteriet" (35-års reglen) indført efter en beregning hvor udgifter til screening (ud) blev sammenlignet med besparelser pga. færre børn med Down syndrom (ind). Læs nærmere i kapitel 3.

	Alle 15- 49 år	15- 29 år	30- 34 år	35- 39 år	40- 49 år
UD	188	152	27.3	7.9	1.5
IND	53.7	28.1	12.1	8.3	5.2
UD-IND	- 135	-124	-15.1	+0.4	+3.7

Tabel 3—C (side 39)

SAMMENFATNING

5) Undersøgelse med måling af biologiske markører for Down syndrom (blodprøve, ultralyd) er relevant, såfremt en gravid kvinde ønsker at få belyst hvor sandsynligt det er, at hun vil føde et barn med Down syndrom. En sådan undersøgelse kan give den gravide et bedre grundlag for at tage stilling til muligheden af fostervandsprøve eller moderkageprøve.

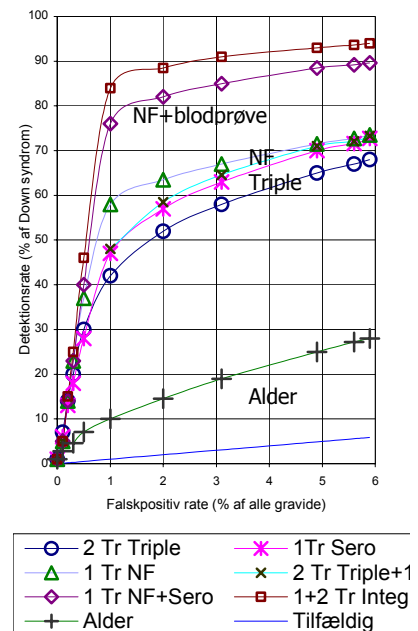
Den *alderskorrelerede* risiko for at føde et barn med Down syndrom er i en vis forstand uafhængig af selve graviditeten som fænomen – man kan allerede før graviditetens indtræden informere om, at hun har denne risiko, *hvis* hun gennemfører en graviditet. Terningerne er blot endnu ikke kastet. Man betegner derfor også aldersrisikoen som *a priori risikoen*. Med graviditetens indtræden etableres et biologisk faktum. Terningerne er kastet. Fostret enten *har* eller *har ikke* Down syndrom, og forskellen mellem raske fostre og fostre med Down vil fra dette tidspunkt kunne medføre visse *biologiske ændringer i kvindens eller fostrets organisme*. De seneste 10-15 år er en række sådanne ændringer blevet påvist, og det er vist, hvordan måling af disse på statistisk grundlag kan kombineres med aldersrisikoen i en pålidelig samlet risikoberegning. Der er på et sådant grundlag udviklet flere forskellige tests. Eksempler herpå er en undersøgelse baseret på blodprøve fra den gravide omkring 8-13 uger (“tidlig” blodprøve) eller omkring 15-17 uger (“sen” blodprøve), en ultralydundersøgelse af fostret omkring 11-13 uger (“nakkefold-scanning”), og en kombination af tidlig blodprøve og ultralydundersøgelse.

Arbejdsgruppen har foretaget en sammenligning af disse tests med hinanden, samt med alderskriteriet. Mest effektiv er en *kombination* af blodprøve og ultralyd, mens tidlig blodprøve (double) og sen blodprøve (triple, triple+1) samt nakkefoldscanning hver for sig er nogenlunde ligeværdige. Sammenlignet med alderskriteriet giver disse sidtnævnte tests ud fra en gennemsnitsbetragtning næsten *dobbelt så god detektion for en halvt så stor falskpositiv-rate*; dvs. at man finder dobbelt så mange fostre med Down syndrom selv om man udfører langt færre invasive prøver (moderkageprøver og fostervandsprøver). Den prædiktive værdi illustreres af, at kvindens *odds* for at føde et barn ved et *positivt* testresultat i gennemsnit er af størrelsesorden $\sim 1:45$ (fire gange højere end hvis alderskriteriet er opfyldt), ved et *negativt* testresultat af størrelsesorden $\sim 1:1800$ (halvt så stor, som hvis alderskriteriet ikke er opfyldt). Optimalt anvendt giver disse tests m.a.o. kvinden det ene eller det andet af to klart adskilte risikoperspektiver, på grundlag af hvilket hun kan tage stilling til invasiv diagnostik.

Det er vist, at ultralydbestemmelse af gestationsalderen (svangerskabets alder på undersøgelsestidspunktet) er af stor betydning for at holde falskpositivraten så lav som muligt, ligesom detektionsraten (påvisningsevnen) også øges herved. Falskpositivraten er bestemmende for antallet af invasive undersøgelser og dermed for størrelsen af det utilsigtede tab af rask foster efter invasiv diagnostik.

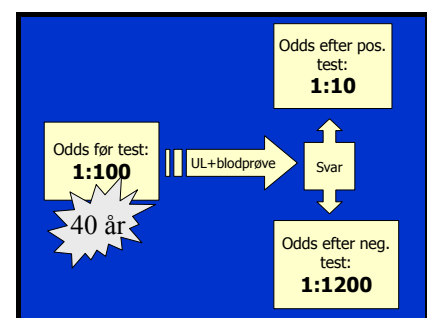
Nye undersøgelsesmetoder, som kan belyse den gravides risiko – blodprøve, ultralyd

Arbejdsgruppen har sammenlignet forskellige nye metoder til at beregne risiko indbyrdes, samt i forhold til et alderskriterium. Læs forklaring i kapitel 6 – særl. side 73-75.



Figur 3—4 (side 75)

Før test kan odds alene estimeres fra kvindens alder; smlgn. odds efter positiv, respektive negativ test. Se flere eksempler side 54-55.



Figur 3—5 (side 55)

SAMMENFATNING

Derfor finder arbejdsgruppen, at bestemmelse af fostrets gestationsalder med ultralyd altid bør forudgå andre prænatale undersøgelser.

6) En invasiv undersøgelse (fostervandsundersøgelse, moderkageprøve mv.) er en forudsætning for definitiv afklaring af, om der er kromosomafvigelse hos et foster.

Danmark er et af de europæiske lande, hvor der foretages forholdsmæssigt flest invasive diagnostiske undersøgelser. Gennem en lang årrække er dette sket hos 11-14% af alle gravide i en årgang, hvilket forholdsmæssigt er mere end dobbelt så mange, som i eksempelvis Sverige, Norge og England.

Fostervandsprøve udføres bedst omkring 15-17 uger. Moderkageprøve udføres bedst omkring 10-11 uger. Formålet med at tage en fostervandsprøve eller en moderkageprøve er at opnå adgang til fosterrepræsentativt væv i form af afstødte celler fra fostret (fostervandsprøve) eller i form af celler der oprindeligt stammer fra det befrugtede æg (moderkageprøve). Cytogenetiske undersøgelser med mikroskopi af dyrkede celler fra disse prøver er en meget sikker omend også tidskrævende undersøgelse, såvel hvor afvigelse påvises som udelukkes. De invasive prøver er derfor uundværlige for en diagnostisk afklaring. Da de jf. ovenstående ikke er helt risikofrie (tab af rask foster som følge af undersøgelsen), bør deres antal imidlertid søges begrænset.

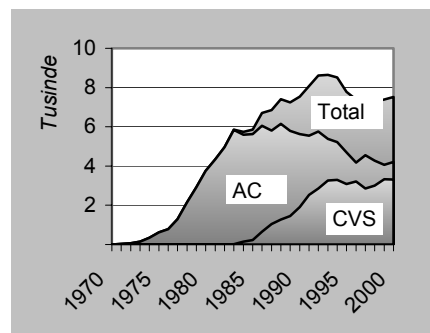
7) Nye fosterdiagnostiske hurtigmetoder kan ved invasiv diagnostik påvise de fleste, dog ikke alle alvorlige kromosomafvigelser, med samme sikkerhed som den traditionelle metode.

Kromosomundersøgelsen kræver med traditionel cytogenetisk teknik (fuld karyotypeundersøgelse) en celledyrkning, der generelt tager lidt kortere tid efter moderkageprøve (svartid: 1-2 uger) end efter fostervandsprøve (svartid: 2-3 uger).

De seneste år er der udviklet undersøgelsesmetoder, som kan diagnosticere de fleste, men ikke alle, alvorlige kromosomfejl uden forudgående dyrkning af cellerne fra fostervand eller moderkage (interfase-FISH, fluorescens-PCR). Ventetiden på svar kan derved afkortes fra uger til få dage – i nogle tilfælde 1-2 døgn. Disse undersøgelsesmetoder er for gruppen af autosomale trisomier (herunder Down syndrom) lige så sikre som cytogenetisk undersøgelse, for andre grupper ikke lige så gode – de sjældne strukturelle kromosomafvigelser kan ikke detekteres. De nye metoder kan derfor på nuværende tidspunkt supplere, men ikke erstatte den fulde cytogenetiske undersøgelse.

Med hensyn til diagnostisk spektrum og pålidelighed er de to hurtigmetoder lige gode. En tredje hurtigmetode, såkaldt direkte CVS, hvor dyrkningsfasen er stærkt afkortet, kan også anvendes i mange tilfælde.

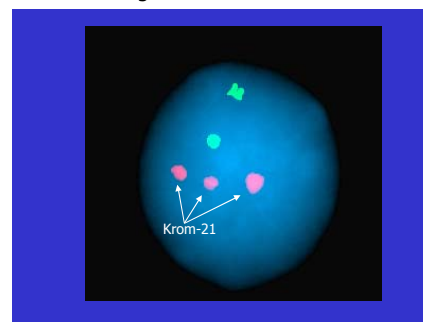
Invasive undersøgelser 1970-1998: alle invasive, samt fordelt på fostervandsprøve (AC) og moderkageprøve (CVS). Læs nærmere kap. 3 & 9.



Figur 3—6 (side 127)

Ventetider på svar kan afkortes – nye hurtigmetoder i kromosomdiagnostik

Eksempel på hurtigmetode (FISH): kromosomer identificeret ved fluorescensmærkede prober, med forskellige farve (se web-version for farvegengivelse). Læs om hurtigmetoder side 128-30.



Figur 3—7 (side 129)

3.3.2.METODER SOM BELYSER MISDANNELSER

8) En ultralydundersøgelse af fostrets anatomi er relevant, såfremt en kvinde på baggrund af fyldestgørende information ønsker belyst, om der er alvorlige misdannelser.

I dag skal undersøgelsen obligatorisk tilbydes, såfremt der kendes mindst et tilfælde af alvorlig misdannelse blandt parrets slægtninge, eller hvis risikoen er øget af anden årsag f.eks. epilepsibehandling. Risikoen for misdannelser er imidlertid nogenlunde *jævnt fordelt* i befolkningen, og den samlede risiko i et par uden kendte fortilfælde adskiller sig ofte kun marginalt fra risikoen hos et par, hvor et familiært fortilfælde af en specifik misdannelse er kendt.

Ultralydsscanning er den mest pålidelige tilgængelige metode til at udelukke eller påvise alvorlige medfødte misdannelser. Den udføres optimalt omkring 17-19 uger, hvor mindst halvdelen af alvorlige misdannelser kan ses af en erfaren undersøger, som anvender moderne apparatur i et kvalitetssikret regi. Den tekniske udvikling gør det dog i stigende grad muligt at se misdannelser på et tidligere tidspunkt.

Fundet af en *operabel* misdannelse kan gøre det muligt at optimere behandlingsmulighederne gennem planlægning (f.eks. valg af fødested med børnekirurgisk ekspertise, hvis umiddelbar operation ved fødslen er afgørende), samt forberede kvinden/parret på, hvad der skal ske omkring eller efter fødslen. Fundet af en alvorlig, uhelbredelig misdannelse kan føre til, at kvinden/parret overvejer at søge graviditeten afbrudt.

Misdannelsesscanning er ikke et nyt element i svangreomsorgen. Knap 40% af danske gravide bliver i dag tilbudt denne undersøgelse, ligesom den rutinemæssigt gennem en årrække og efter parlamentarisk debat er blevet tilbudt *alle* gravide i Sverige, Norge og Finland.

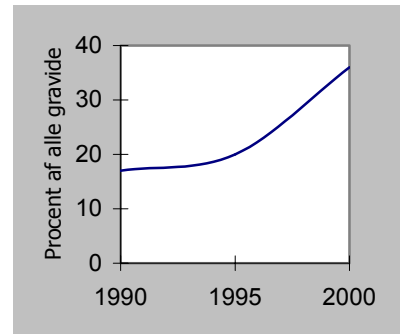
Det er vigtigt, at kvinden/parret er ordentligt informeret om undersøgelsens muligheder og begrænsninger, samt konsekvenser af at der påvises misdannelse. Undersøgelser tyder på, at de fleste kvinder/par ønsker en ultralydundersøgelse for at få *bekræftet, at undersøgelsesresultatet er normalt*. Selv om dette også i reglen vil være tilfældet, skal kvinden være forberedt på, at det modsatte kan være tilfældet. En fyldestgørende information omfatter også muligheden af inkonklusive fund eller gentagne undersøgelser, muligheden af, at der påvises uhelbredelige svære misdannelser, muligheden af fund, hvor omfattende evt. gentagne og risikable operationer kan komme på tale efter fødslen, abortperspektivet, samt at undersøgelsen aldrig kan give *sikkerhed* for et rask barn.

9) En blodprøve baseret på måling af stoffet alfafetoprotein ved 15-17 uger kan pålideligt belyse risiko for såkaldt åbne defekter

Åbne defekter omfatter bl.a. rygmarvsbrok og anencephali. Undersøgelsen er et relevant og ret specifikt alternativ, hvis kvinden ikke ønsker en fuld undersøgelse for misdannelser ved 17-19 uger.

Ultralydundersøgelse kan påvise alvorlige misdannelser

Andel af danske gravide, som blev tilbudt misdannelsesscanning (UL-2) i uge 12-19. Læs side 132-37.



Figur 3—8 (side 135)



Figur 3—9 (side 134)

Se flere eksempler.

Et mere begrænset alternativ allerede ved 15-17 uger.

SAMMENFATNING

Der foreligger mange års erfaring, også herhjemme, med denne blodprøveundersøgelse. Arbejdsgruppen anbefaler ligesom i relation til andre biologiske risikomarkørtests, at gestationsalderen obligatorisk bestemmes ved ultralyd (biparietaldiameter, BPD), idet falskpositiv-raten herved nedsættes markant. Medvirkende hertil er, at BPD er en selvstændig risikomarkør for neuralrørsdefekt.

Alfaføtoproteinmarkøren kan anvendes alene eller i kombination med markører som belyser risiko for Down syndrom (triplest).

3.3.3.METODER SOM BELYSER ARVELIGE MONOGENE SYGDOMME

10) Undersøgelse for monogen anlægssbærerstatus hos en gravid kvinde og/eller hendes partner er relevant, såfremt testen er pålidelig, kvinden/parret er informeret om a priori risikoens størrelse og sygdommens natur, samt om konsekvenser af mulige testudfald, og på dette grundlag ønsker en afklaring.

Ved monogene arvelige sygdomme, f.eks. kønsbundne, kan risikoen være meget høj, hvis der findes en syg slægtning. Ved autosomal recessiv sygdom vil en syg slægtning uden for kernefamilien dog kun føre til en lille absolut risiko. Dette vil, som eksemplificeret i rapportens *kapitel 8*, kunne udløse et væsentligt ressourceforbrug, hvis opmærksomhed på de øgede diagnostiske muligheder fører til at gravide ønsker dette afklaret. Der kan evt. være behov for at sætte grænser for det offentliges forpligtelser i forhold hertil.

Sundhedsstyrelsen bør herved også vejlede om informationsforpligtelsens omfang eksempelvis til gravide som pga. etnisk tilhørsforhold har en generelt øget risiko for autosomal recessive sygdomme (hæmoglobinsygdomme, cystisk fibrose).

En anlægssbærerundersøgelse i parret kan kun belyse *risiko*. Definitiv afklaring - efter fund af sygdomsmutation(er) i parret - forudsætter invasiv diagnostik, hvor fosterrepræsentative celler undersøges (smlgn. pkt.8).

3.4.KVALITETSSIKRING OG -KONTROL

Det er et fælles træk for alle biologiske markøranalyser, at deres pålidelighed og effektivitet afhænger af et konsekvent gennemført program for kvalitetssikring og -kontrol. Som rutineundersøgelser er disse metoder desuden et nyt element i det prænatale tilbud, og deres anvendelse vil bl.a. skulle tilgodese en målsætning om, at halvere antallet af invasive undersøgelser. Det vil derfor være nødvendigt at fastsætte mindstekrav til undersøgelserne, og at monitorere målopfyldelsen i en årrække.

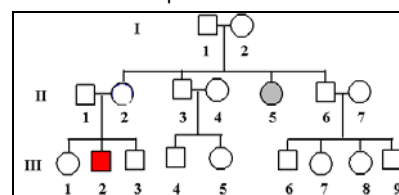
3.4.1.KVALITETSSIKRING AF DEN SAMLEDE ORGANISATION

11) Sundhedsstyrelsen fastsætter mindstekrav til biologiske risikomarkør-undersøgelser, som en forudsætning for disses anvendelse.

Krav til metoderne kunne eksempelvis formuleres som krav til mindste detektionsrate og højeste falskpositivrate, for en nærmere fastsat risikotærskel, og standardiseret til aldersfordelingen blandt danske gravide.

Et ønske om prænatal anlægssbærer diagnostik skyldes som regel, at den gravide (her:II-5) eller manden har kendskab til forekomst af alvorlig arvelig sygdom i familien (her:III-2).

Læs flere eksempler side 114-18.



Figur 3—10 (side 116)

Kvalitetssikring og -kontrol afgørende for disse metoders anvendelse

Sundhedsstyrelsens fastsætter krav til undersøgelserne, samt vejleder om forudsætninger for at tilbyde invasiv diagnostik.

SAMMENFATNING

Arbejdsgruppen har endvidere forudsat, at invasiv diagnostik som hovedregel i offentligt regi (myndighedsvejledning) kun vil blive tilbudt ved positivt resultat af en sådan test, hvilket den gravide på forhånd skal være informeret om.

12) Monitorering af risikoundersøgelser kvaliteten i en fælles landsdækkende database med tilknyttet biobank.

Det er især afgørende, at falskpositivrater ved risikoundersøgelser kontrolleres, med intervention hvis der konstateres signifikante afvigelser fra de af Sundhedsstyrelsen fastsatte krav. Der skal derfor være en systematisk monitorering af undersøgelsesstedernes aktivitet, med pligt for de analyseansvarlige til at indberette kvalitetsvariable til en central database. Kvalitetsvariable omfatter i denne forbindelse bl.a. den analyseansvarlige institution og undersøger, de statistiske parametre som lægges til grund, valg af cut-off, den enkelte undersøgelses median over tid, resultat af risikoberegning med oplysning om kvindens alder og gestationsalderen inklusive grundlag for beregning heraf, samt resultat af evt. invasiv diagnostik og diagnose efter evt. intervention.

Da en årlig samkørsel med det cytogenetiske centralregister samt landspatientregistret, vil være nødvendig for at monitorere detektionsrater, samt falskpositiv- og falsknegativrater, vil kvindens cpr.nr. skulle knyttes til data, hvilket vil kræve datatilsynets godkendelse. Med henblik på analyse og identifikation af fejl samt som grundlag for metodeudvikling skal data endvidere tilknyttes den opbevarede blodprøve (biobank), subsidiært billeddiagnostisk information. Anonymisering af data og prøver mv. kan ske efter at de nødvendige samkørsler og resultatevaluering har fundet sted.

13) Øget centralisering af de invasive undersøgelser

Som en konsekvens af den forudsatte betydelige reduktion i antallet af invasive undersøgelser pga. bedre risikovurdering, vil der være behov for en øget centralisering af fostervandsundersøgelser og moderkageprøver. Medmindre dette effektueres, vil prøveunderlaget nogle steder blive for spinkelt til, at de optimale rutiner og sikkerheden ved disse indgreb kan opretholdes på det nuværende niveau. På amtsligt niveau kan eksempelvis fødeplanudvalgene gøres ansvarlige for at pege på de nødvendige tilpasninger, evt. i en regional koordinering mellem disse udvalg.

14) Regional koordinering af risikoundersøgelser (blodprøve, nakkefold)

Der vil være behov for større enheder og dermed for regional planlægning for at sikre et tilstrækkeligt højt analyseflow i laboratorier/afdelinger, som udfører risikoanalyser (blodprøve, nakkefold). Herved skal sikres et prøveunderlag på mindst 10.000 årligt per analysemetode (blodprøve), og mindst 450 nakkefoldmålinger årligt per undersøger (jf. pkt. 16-17).

Forudsætning

Monitorering af målopfyldelse, med intervention og korrektion

Landsdækkende database med biobank

Sikkerheden ved de invasive undersøgelser afhænger af rutinen.

Regional koordinering for at sikre prøveunderlagets størrelse

SAMMENFATNING

15) Såfremt det besluttet, at der skal ske væsentlige omlægninger af det nuværende prænatale tilbud, anbefales det, at Sundhedsstyrelsen nedsætter et prænatalt udvalg

Et udvalg med faglig og organisatorisk ekspertise, som fulgte udviklingen løbende, ville kunne rådgive både indadtil i forhold til Sundhedsstyrelsen, og udadtil i forhold til den decentrale udmøntning af nye retningslinjer for det prænatale tilbud. Som en vigtig funktion kunne et sådant udvalg pålægges at udarbejde en årlig rapport til Sundhedsstyrelsen på grundlag af oplysninger fra den landsdækkende database, samt pege på interventionsmuligheder.

3.4.2. KVALITETSSIKRING PÅ METODERNES UDFØRELSESNIVEAU

16) Analyse- og fortolkningskomponenten af de biokemiske risikomarkør-undersøgelser skal som en forudsætning for udførelse være kvalitetssikret inden for rammerne af en akkrediterings-/certificeringsmodel (DANAK), hvilket allerede er sket for Statens Serum Instituts vedkommende.

Ved biologiske markøranalyser standardiseres alle måleresultater i forhold til normalmedianen for kvinder med samme gestationsalder (MOM). Denne median har på et givet tidspunkt en bestemt værdi, men udviser ganske store forskydninger fra dag til dag i det tidlige svangerskab. Uden systematisk kvalitetsovervågning kan denne median erfaringsmæssigt ikke fastholdes. Hertil kommer mere traditionelle laboriemæssige kvalitetssikringsopgaver. Akkreditering og certificering omfatter som centrale elementer både intern og ekstern kvalitetskontrol. Den interne kontrol vedrører bl.a. analyser/apparatur, procedurer for risikoberegning og -fortolkning, uddannelse mv., samt sikring mod forveksling af prøver og oplysninger om patientdata (f.eks. gestationsalder), transport- og forsendelsesrutiner samt kommunikation med rekvirenten. Den eksterne kvalitetskontrol bygger bl.a. på, at præstationsprøver udsendes fra en central kvalitetsanalyse enhed til de deltagende laboratorier. De udsendte prøver er forsynet med relevante kliniske oplysninger, og prøverne analyseres med laboratoriets rutinemetode, hvorefter resultaterne returneres til analyse enheden, som vurderer, om der er grund til at iværksætte ændringer af fremgangsmåden.

17) Nakkefoldundersøgelse skal udføres på et kvalitetsniveau svarende til det af Fetal Medicine Foundation (FMF) etablerede i England*

Alle undersøgere skal uddannes og certificeres, ligesom den enkelte undersøgers resultater løbende skal monitoreres for at sikre mod mediandrif. For øjeblikket sker certificering herhjemme i FMF-regi. Nakkefoldscanning bør kun udføres i et regi, hvor undersøgelsesflow er tilstrækkeligt højt til at sikre opretholdelse af ekspertisen. Efter arbejdsgruppens vurdering vil kravet hertil (pkt.14) kunne opfyldes ved et fødselsunderlag på mindst 1000 per år.

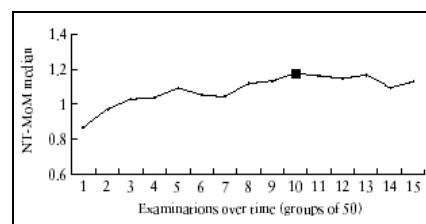
* Disse krav omtales nærmere i *kapitel 6*.

Et prænatalt "gennemførelsesudvalg" i Sundhedsstyrelsen. Rådgive i en omstillingsfase

Akkrediterings-/certificeringsmodel for laboriemæssig kvalitet

Intern og ekstern kontrol

Mediandrif – hvis en undersøgers resultater ikke løbende kontrolleres, kommer der afdrift på medianen, som skal være = 1, hvis fejlvisning skal undgås. Læs mere side 69-72.



Figur 3—11 (side 72)

18) Krav til et etableret kvalitetsregi bør også omfatte nye molekylær-cytogenetiske o.a. hurtigmetoder (Interfase-FISH, fluorescens-PCR, direkte CVS).

I det omfang sådanne metoder kun udføres som supplement til fuld traditionel cytogenetisk undersøgelse (karyotype), vil sidstnævnte være tilstrækkeligt grundlag for at kvalitetskontrollere hurtigmetoderne. I det omfang de evt. måtte blive udført som eneste undersøgelse, skal de kvalitetssikres og valideres i et DANAK-akkrediteret/certificeret regi, og således at der etableres et system med præstationsprøver, som skal være obligatorisk for laboratorier der udfører disse analyser.

3.5.NOGLE KONSEKVENSER AF ÆNDRET ORGANISATION OG/ELLER ÆNDREDE METODER

19) Forbruget af forebyggende svangreundersøgelser per gravid vil stige, hvis man beslutter, at den nuværende praksis for udvælgelse skal erstattes af tilbud om en informeret-valg-ydelse ved den gravides første henvendelse.

Arbejdsgruppen kan ikke dimensionere dette præcist, idet det bl.a. vil være muligt at kvalitetsudvikle og effektivisere informeret valg-ydelsen, f.eks. med udarbejdelse af vejledning i form af en praktisk drejebog. Arbejdsgruppen har forudsat, at Sundhedsstyrelsen iværksætter dette med inddragelse af bl.a. Dansk selskab for almen medicin o.a. parter, ligesom kvalitetssikring af denne ydelse også herved forudsættes drøftet. Arbejdsgruppen har som en *foreløbig arbejdshypotese* antaget et *gennemsnitligt* ekstra tidsforbrug hertil på ½ time per gravid. Hertil kommer som nævnt et afledet træk på andre rådgivningsressourcer, eksempelvis svangreomsorgens jordemoderkonsultationer samt afdelings-jordemødre i de gynækologisk-obstetriske afdelinger.

20) Antallet af invasive fosterdiagnostiske undersøgelser (foster-vandsprøve, moderkageprøve) vil falde til halvdelen af det nuværende niveau +/- 10%, hvis man afskaffer alderskriteriet til fordel for risikovurdering med blodprøve og eller nakkefoldscanning.

Der vil kunne opnås en 60% reduktion hvis alle har adgang til kombination af nakkefoldscanning med blodprøve, og en 40% reduktion hvis alle alene tilbydes den ene *eller* den anden af disse muligheder. Etablering af en landsdækkende kapacitet for nakkefoldscanning+blodprøve ville i givet fald tage 2-3 år. Inddragelse af yderligere ultralyd- eller blodprøvemarkører inden for rammerne af disse undersøgelser, efterhånden som sådanne markører opdages og karakteriseres, vil kunne muliggøre en større reduktion i antal invasive undersøgelser end den angivne.

Kvalitetssikring af hurtigmetoder

Præstationsprøver obligatoriske

Større tidsforbrug hos den praktiserende læge ved 1. svangre-konsultation samt hos jordemoderen, afledede konsekvenser for andre rådgivningressourcer

Antallet af invasive undersøgelser vil kunne halveres

SAMMENFATNING

21) Antallet af raske fostre, som går til grunde efter moderkageprøve eller fostervandsprøve, vil reduceres i samme grad som antallet af invasive undersøgelser reduceres.

22) Den udvidede adgang til undersøgelse for misdannelse vil kunne etableres inden for et stort set uændret antal ultralydundersøgelser, idet det først og fremmest vil dreje sig om, at en større del af undersøgelser som udføres i dag, vil skulle udføres mere kvalificeret og under mere optimale betingelser, bl.a. mht. undersøgernes kompetence og tidspunktet for undersøgelse.

De fleste erfaringer indikerer, at en meget stor del af gravide vil ønske denne undersøgelse, også med øget kendskab til undersøgelsens fordele og ulemper.

23) Antallet af provokerede aborter efter Abortlovens §3, stk.1, nr.3 vil mest sandsynligt stige som en følge af bedre risikovurdering og øget adgang til optimal ultralydundersøgelse for misdannelser.

Det er ikke udelukket, at udnyttelsesgraden i forhold til nogle af undersøgelserne kunne falde som en konsekvens af et bedre informeret tilvalg eller fravalg af det fosterdiagnostiske perspektiv. Omvendt er det også muligt, at udnyttelsesgraden vil være uforandret eller vil stige. For at opnå et skøn over den sandsynlige *overgrænse* for antallet af provokeret abort, har arbejdsgruppen beregningsmæssigt lagt sidstnævnte antagelse til grund.

Kromosomdiagnostikken. Antallet af provokerede aborter pga. Down syndrom forventes at vokse fra nuværende ca. 55 til 85 årligt. Antallet af provokeret abort pga. kønskromosom anomali forventes at udvise et mindre fald fra nuværende ca. 35. Antallet af diagnosticerede kromosomale translokationer forventes at falde væsentligt, hvilket dog kun vil have ubetydelig virkning for antallet af provokerede aborter, idet ubalanceret translokation er sjælden. Det samlede antal provokerede aborter pga. kromosomafvigelse vil kunne stige fra nuværende ca. 130 til ca. 160 årligt.

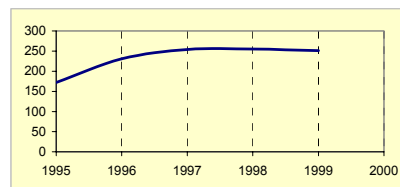
Misdannelsesdiagnostikken. En generel adgang til undersøgelse for misdannelser vil betyde, at dobbelt så mange gravide som i dag tilbydes en sådan undersøgelse. Antallet af aborter pga. alvorlige misdannelser vil kunne stige fra nuværende ca. 100 per år, til omkring 175 per år. Grunden til, at antallet af aborter ikke forventes at stige lige så meget som antallet af undersøgelser er, at alle gravide med en *kendt* øget risiko allerede tilbydes undersøgelse i dag.

Diagnostikken af arvelige monogene sygdomme. Mulighederne for molekylærgenetisk diagnostik af monogene sygdomme og dermed risikovurdering i form af anlægssbærerdiagnostik vil stige betydeligt i de kommende år. De fleste undersøgelser af ubeslægtede partnere vil imidlertid ikke påvise et recessivt sygdomsgen. Det er vanskeligt at forudsige hvor stor stigningen vil være i det endnu beskedne antal provokerede aborter (omkring 20 per år) som følge af monogen sygdom.

Færre raske fostre vil tabes pga. færre invasive prøver

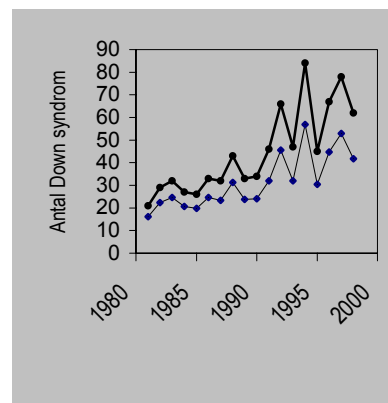
Udvidet adgang til undersøgelse for misdannelser fører ikke til flere ultralydundersøgelser

Udvikling i antal provokerede aborter efter abortlovens §3, stk.1 nr.3., 1995-99. Læs mere side 140-43.



Figur 3—12 (side 142)

Man kan korrigere antallet af provokerede aborter for det antal, som ville være aborteret spontant alligevel. Her: provokerede aborter pga. Down syndrom, før og efter korrektion. Læs s. 141-43.



Figur 3—13 (side 142)

SAMMENFATNING

Arbejdsgruppen forudsiger på baggrund af det anførte, at det samlede antal af provokerede aborter ved en fuld udnyttelse af et ændret prænatalt tilbud vil kunne stige fra nuværende godt 250 årligt til omkring 375 årligt.

På grundlag af systematiske undersøgelser vides, at 25-45% af de graviditeter, hvor kromosomafvigelse eller alvorlig misdannelse påvises ved 10-17 uger, ville aborteres spontant, såfremt graviditeten blev fortsat. Jo tidligere prænatal diagnostik udføres, jo større vil denne andel være. Arbejdsgruppens ovennævnte skøn er baseret på en uændret andel tidlige undersøgelser i forhold til i dag.

3.6. ØKONOMI

Arbejdsgruppen er ikke i kommissoriet blevet pålagt at udføre økonomiske konsekvensberegninger, og har heller ikke gennemført detaljerede analyser. Da man for at løse de problemer, arbejdsgruppen har peget på, føres til at overveje en udvidelse af det prænatale tilbud fra at omfatte idag under en femtedel af alle gravide, til at omfatte alle gravide, ligesom et kvalitetsløft og en større differentiering af metodevalget også indgår, har arbejdsgruppen dog fundet det rimeligt, at perspektivere sin metodegennemgang med et overslag over de økonomiske konsekvenser. Da der opnås betydelige besparelser i et system med færre invasive undersøgelser, er de økonomiske konsekvenser væsentligt mindre end det eventuelt kunne antages.

Ved beregningerne skal tages hensyn, dels til de direkte patientrelaterede omkostninger (løn, materialeforbrug mv.), dels til de faste omkostninger, som vedrører indkøb, afdrag og forrentning, service og vedligeholdelse, samt kvalitetssikring af ydelserne. For de fleste af de omhandlede ydelser foreligger sådanne omkostningsskøn allerede tilgængelige som grundlag for planlægning og budgettering i sundhedsvæsenet². For nakkefoldscanning har arbejdsgruppen selv estimeret omkostningerne under hensyntagen til, at disse skal kunne dække de krav til et rigoristisk kvalitetssikret regi, som arbejdsgruppen finder må kræves.

Arbejdsgruppen har analyseret omkostningerne ved to grundmodeller for et fremtidigt prænatalt tilbud: model A og model B.

Fra 250 årligt til 375 årligt?

En betydelig andel ville være aborteret spontant, hvis graviditeten var blevet fortsat.

Beregningsgrundlag

To modeller

² Følgende overslag over enhedspriser er anvendt af arbejdsgruppen: konsultation hos alment praktiserende læge (1. lægekonsultationstakst) kr 396.-; invasiv undersøgelse (fostervandsundersøgelse/moderkageprøve) kr 5250.-, hvoraf prøvetagningen udgør kr 1000.-; FISH kr 2000.-; fluorescens-PCR kr 750.-; blodprøve 1. trimester (doubletest) kr. 310.-; blodprøve 2. trimester (tripletest) kr. 310.-; Datoscanning kr 300.- Nakkefoldscanning kr. 650.- Det er antaget, at der ved invasiv diagnostik hos 20% i dag udføres FISH, og at FISH/PCR nogenlunde ligeligt i fremtiden vil anvendes hos alle (billigste alternativ vælges konsekvent). Arbejdsgruppen har endvidere antaget, at den afledede øgede efterspørgsel af informations- og rådgivnings ressourcer i et system med informeret valg vil andrage kr. 100.- per gravid. Omkostninger til oprettelse og drift af en central kvalitetsdatabase er anslået til kr 6 mio. årligt, eller kr. 86.- per gravid.

SAMMENFATNING

Den ene model opretholder *status quo*, dog med en afskaffelse af alderskriteriet til fordel for mere pålidelig risikovurdering; den anden model forudsætter en reform af det nuværende system, baseret på, at alle gravide får mulighed for at træffe et informeret valg, som kan være et tilvalg eller fravalg af det fosterdiagnostiske perspektiv.

24) Model A. En opretholdelse af det nuværende system, med den ene ændring, at alderskriteriet bortfalder og erstattes af et generelt tilbud om risikovurdering for Down syndrom med blodprøve og/eller nakkefoldscanning.

Afhængig af, hvilke mindstekrav Sundhedsstyrelsen fastsætter til en forbedret risikovurdering, kan der tænkes flere varianter af modellen. Arbejdsgruppens beregninger viser, at selv om der indregnes udgifter til etablering og drift af en landsdækkende database og biobank for at monitorere systemet, ville en nakkefoldscanning (uden kombination med blodprøve) kunne tilbydes totalt set omkostningsneutralt til alle gravide. Det samme gælder en blodprøve i første eller andet trimester, forudsat at datoscanning alene kræves, hvor der er tvivl om gestationsalderen (20%). En kombination af nakkefoldscanning og blodprøve, og/eller et krav om, at alle blodprøvetests kombineres med bestemmelse af gestationsalder ved ultralyd, ville forøge udgifterne fra gennemsnitligt omkring 12-1300 kroner per gravid i det nuværende system, til 1500-1700 kroner per gravid, dvs en meromkostning af størrelsesorden 400 kroner per gravid. Der kan også tænkes mellemløsninger som vil ligge inden for denne økonomiske ramme, eksempelvis etablering af en mere begrænset kapacitet for kombinationen af nakkefold og blodprøve, således at den resterende kapacitet dækkes af ren blodprøve-baseret risikovurdering.³

Da særlige hensyn til at respektere den gravides selvbestemmelse efter gældende retningslinjer og praksis først får virkning for kvinder som er udvalgt, dvs. efter screeningen ved 1. lægeundersøgelse, vil en isoleret afskaffelse af alderskriteriet til fordel for nye metoder til at gennemføre denne screening imidlertid ikke løse, men forstærke de problemer, bl.a. i forhold til patientretstillingsloven, som knytter sig hertil. Man kan næppe heller i praksis forestille sig disse klart instrumentelle metoder anvendt med samme selvfølgelighed, som en sortering efter alderskriteriet. Selv om model A ville være mere effektivt end den nuværende udvælgelse ud fra et teoretisk forebyggelsessynspunkt, og ville kunne reducere antallet af invasive undersøgelser markant, er det derfor tvivlsomt, om den ville være realistisk gennemførlig uden en meget væsentlig udbygning af information- og samtykkeprocedurer hos den praktiserende læge. Man føres således under alle omstændigheder til at overveje en noget mere omfattende forandring af nuværende praksis.

To modeller: status quo med justeringer, eller en ændring af systemet

Model A: status quo+

Model A er omkostningsneutral eller moderat omkostningsforøgende, afhængig af hvilke mindstekrav der stilles til undersøgelserne.

Model A løser ikke de problemer som knytter sig til den primære screening i almen praksis (jf. bl.a. patientretstillingsloven).

Modellen halverer antallet af raske fostre som tabes efter invasiv diagnostik

³ Realistisk bedømt ville man nok nogle steder søge at neutralisere en begrænset merudgift ved at skære ned på andre tilbud, hvor de sidstnævnte overstiger det krævede efter den nuværende vejledning. Det ville f.eks. kunne være tilfældet hvor man i dag har et etableret generelt tilbud om 18-ugers scanning for misdannelser.

SAMMENFATNING

25) *Model B*. En reform af det nuværende system, så alle gravide kvinder/par får mulighed for at træffe et informeret valg, som kan være et tilvalg eller et fravalg af det fosterdiagnostiske perspektiv. For en gravid kvinde/et par, som tilvælger dette perspektiv, forudsættes undersøgelsesmulighederne at være mere differentierede og af bedre kvalitet end i dag (især bedre risikovurdering, bedre undersøgelse for misdannelser, afkortet ventetid på visse prøvesvar, bedre rådgivning omkring undersøgelserne).

Modellen er forankret omkring en informeret-valg-ydelse hos den praktiserende læge, som, sammen de afledede øgede krav til rådgivningsressourcer i henvisningsinstanser mv., vil medføre en omkostningsforøgelse, som arbejdsgruppen samlet anslår til 300 kr per gravid. Ud fra rent økonomiske kriterier, hvor omkostninger ved det prænatale tilbud relateres til detektionsrater og abortrater, vil et system baseret på den gravides informerede til- eller fravalg af fosterdiagnostik, derfor alt andet lige være mindre effektivt end forebyggelsesmodellen.

Vedrørende metodeudbud tages også i denne model udgangspunkt i, at alderskriteriet afskaffes, og der bliver adgang til mere pålidelig risikovurdering for Down syndrom, med flere tænkelige dyrere eller billigere varianter af alternativet, som beskrevet i model A. En sådan risikovurdering (ligesom andre tilbud) tilbydes imidlertid modsat model A ikke automatisk til alle, men kun til gravide/par, som på et informeret grundlag har tilvalgt det fosterdiagnostiske perspektiv.

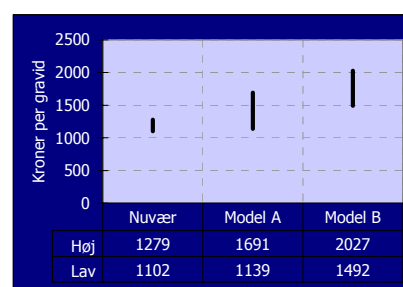
Endvidere forudsættes bl.a. en generel adgang til undersøgelse for misdannelser, som kan tilbydes under samme forudsætninger. Da en sådan udvidelse som tidligere nævnt ikke forventes at føre til væsentlig flere ultralydundersøgelser, men indebærer ”opgadering” af en del af de undersøgelser som allerede udføres i dag, vil de økonomiske konsekvenser heraf være tilsvarende mindre (i gennemsnit godt 100 kr per gravid). Hertil kommer bl.a. en mindre gennemsnitlig omkostningsforøgelse som følge af, at der gøres øget brug af hurtigmetoder inden for kromosomdiagnostikken, som supplement til de eksisterende. Oprettelse og drift af en central database for kvalitetsvariable med tilknyttet biobank vil koste omkring 86 kroner per gravid.

Samlet fører arbejdsgruppens beregninger til, at omkostningerne ved en gennemførelse af modellen ud fra en gennemsnitsbetragtning vil stige fra i dag 12-1300 kroner per gravid, til 1500-2000 kroner per gravid.

Model B: reform, informeret valg.

Adgang til et mere differentieret og fagligt opgraderet undersøgelsestilbud.

Økonomien i de to modeller, sammenlignet med det nuværende tilbud.



Figur 3—14. Økonomi – overslag.

Model B tilgodeser den gravide kvindes selvbestemmelse (patientretstillingslov) samt reducerer antallet af invasive undersøgelser, og dermed antallet af raske fostre, som utilsigtet tabes som følge af sådanne undersøgelser.

HOVEDPUNKTER

Formålet	Brug for afklaring af fosterdiagnostikkens formål: forebyggelse eller selvbestemmelse? "Kampen mod mongolismen" eller kvindens autonomi og integritet? Værdier og teknologi spiller sammen.	1
Informeret valg	Den praktiserende læges rolle er i dag at være "screener". Lægens rolle kunne i stedet være at bistå en kvinde, som ønsker dette, med at træffe et informeret valg (tilvalg eller fravalg af det fosterdiagnostiske perspektiv. Behov for at udarbejde en "drejebog" for ydelsen (Sundhedsstyrelsens regi).	2
	Brug for back-up. Øget træk på informations- og rådgivningsressourcerne også på andre niveauer: fødestederne og de klinisk-genetiske afdelinger. Personressourcer omfatter også jordemødre og specielluddannede sygeplejersker.	3
Risiko-vurdering og diagnostik	Alderskriteriet bør afskaffes, idet det er kvalitetsmæssigt utidssvarende. Det nuværende kriterium indføres pga. økonomiske beregninger. Der er ingen bestemt "biologisk aldersgrænse".	4
	Nye metoder til risikovurdering (blodprøve & ultralyd) bør erstatte alderskriteriet. De er dobbelt så effektive som alderskriteriet, og giver den gravide et bedre handlegrundlag.	5
	Moderkageprøve eller fostervandsundersøgelse vil fortsat kræves for definitiv afklaring, men i kraft af bedre risikovurdering skal der udføres færre: "mere risikovurdering, mindre fosterdiagnostik".	6
	Nye "hurtigmetoder" ved kromosomdiagnostikken kan afkorte belastende svartider fra uger til få dage.	7
	Ultralydundersøgelse er en relevant undersøgelse, hvis kvinden ønsker afklaret om der er alvorlige misdannelser.	8
	En blodprøve (alfafetoprotein) kan fortsat belyse risiko for visse alvorlige misdannelser ("åbne defekter").	9
	Anlægsbærerundersøgelse er relevant, såfremt kvinden/parret er informeret om risikoens størrelse og mulige konsekvenser, og på dette grundlag ønsker en afklaring. Behov for "bagatelgrænser"?	10
Kvalitet	Vigtigt at fastsætte mindstekrav til risikoundersøgelser (blodprøve, nakkefold mv.) – f.eks. krav til risikotærsklens beliggenhed. Sundhedsstyrelsen.	11
	Monitorering af risikoundersøgelser – database for kvalitetsvariable, med prøveopbevaring (biobank).	12
	Pga. halvering af antallet af fostervandsundersøgelser og moderkageprøver vil der være behov for øget centralisering af disse, for at opretholde prøvetagernes rutine.	13
	Der skal være en regional koordinering af risikoundersøgelser (blodprøve, nakkefold), for at sikre nødvendigt prøveunderlag (kvalitetshensyn).	14
	Hvis systemet skal ændres, kunne Sundhedsstyrelsen nedsætte et prænatalt "gennemførelsesudvalg", som kan rådgive indadtil og udadtil.	15
	Biokemiske risikoundersøgelser (blodprøve) skal kvalitetssikres i en akkrediterings-/certificeringsmodel (DANAK).	16
	Biofysiske risikoundersøgelser (nakkefold) skal kvalitetssikres for at opfylde Fetal Medicine Foundation standarder (FMF (UK)). Undersøgere skal uddannes, certificeres og løbende monitoreres.	17
	De nye "hurtigmetoder" kvalitetssikres fortsat med fuld karyotypeundersøgelse som standard.	18
Konsekvenser	Større tidsforbrug hos den praktiserende læge, evt. særskilt honoreret ydelse (informeret valg). Afledt øget træk på informations- og rådgivningsressourcer fødesteder og klin.-genet. afdelinger.	19
	Antallet af invasive undersøgelser (fostervandsundersøgelse, moderkageprøve) kan halveres hvis man afskaffer alderskriteriet til fordel for risikovurdering med blodprøve og-eller nakkefoldscanning.	20
	Antallet af raske fostre, som utilsigtet tabes efter moderkageprøve eller fostervandsundersøgelse vil nedsættes i samme grad, som antallet af disse undersøgelser nedsættes. En halvering er således mulig.	21
	Bedre adgang til misdannelsesscanning vil ikke forøge antallet af ultralydundersøgelser væsentligt (opgradering af eksisterende tilbud).	22
	Antallet af provokerede aborter vil kunne stige fra nuværende ca. 250 årligt, til ca. 375 årligt.	23
Økonomi	Model A (forebyggelse): en opretholdelse af det nuværende system, alene med den ændring at alderskriteriet bortfalder og erstattes af risikovurdering med blodprøve/ultralyd (nakkefold).	24
	Model B (selvbestemmelse): En reform af det nuværende system, så alle gravide der ønsker det kan træffe et informeret valg (tilvalg/fravalg). Adgang til et merre differentieret undersøgelsestilbud af bedre kvalitet. Økonomi: Fra nu 12-300 kr per gravid, til 1500-2000 kr. per gravid.	25

Tabel 3—D. Arbejdsgruppens hovedpunkter.

4.FOSTERDIAGNOSTIK: HISTORIE, FORMÅL OG RAMMER

4.1.UDVIKLINGEN AF NYE METODER I FOSTERDIAGNOSTIKKEN

Det diskuteres ofte, om udviklingen af nye teknologier med deraf følgende muligheder for at opfylde eksisterende behov, selv i et vist omfang skaber nye behov – om en ny teknologi m.a.o. ikke blot er et gode, men også er en ”teknologisk glidebane”. Uanset at der vil kunne findes eksempler på dette, var der allerede før den moderne fosterdiagnostiske æra et stort behov for hjælp til familier, hvor risikoen for at få et barn med en alvorlig sygdom eller et svært varigt fysisk eller psykisk handicap var *kendt* pga. tidligere forekomst inden for den samme familie – f.eks. det forudgående barn i familien. Klinisk-genetisk rådgivning har i årtier - også før den fosterdiagnostiske æra - være forankret i sådanne familiers ønske om en afklaring af ”gentagelsesrisikoen”. Fosterdiagnostikken kan her mindske frykten omkring gennemførelsen af en ny graviditet.

Langt de fleste børn med sådanne sygdomme eller handicap fødes dog i familier, hvor der ikke har været kendte fortilfælde. Dette gælder eksempelvis næsten alle alvorlige kromosomfejl, fordi disse oftest ikke er arvelige, og langt de fleste alvorlige misdannelser, fordi risikoen for disse er nogenlunde jævnt fordelt i befolkningen. Endvidere skyldes en del af de alvorligste monogene sygdomme nyopstået mutation.

Afgrænsningen af, hvad der er alvorligt, kan ikke ske ved et entydigt medicinsk kriterium. Blandt de omkring 5 procent af børn, som senest inden pubertetens afslutning behandles for en sygdom eller et handicap som er helt eller delvist genetisk betinget, vil kun en mindre del være af en sådan karakter, at de kan antages at være relevante i forhold til karakteren af de overvejelser og den bekymring, den gravide/parret kan have under graviditeten. I mindst 1% (~1:100) vil barnet dog

fødes med sygdom eller handicap af en sådan sværhedsgrad og med et så omfattende behandlingsbehov, at det af næsten alle par opleves som en omfattende familiær katastrofe.*

I det omfang, udviklingen af nye metoder i fosterdiagnostikken muliggør tidlig påvisning af sådanne tilstande, eller tilbyder en pålidelig risikovurdering, vil der derfor også blandt gravide/par, hvor der ikke allerede er født et sygt barn i familien, kunne være et ønske om prænatale undersøgelser. Det vil især være tilfældet, hvor disse undersøgelser opfattes som sikre og ufarlige. Arbejdsgruppen har i de mere tekniske kapitler 6-9 (side 61 - 137) gennemgået disse *metoder* for at vurdere deres fordele og ulemper/risici, således som kommissoriet lægger op til. Indledningsvist skal her gives en oversigt over, hvilke hovedtyper af undersøgelser, det drejer sig om, idet nogle *udviklingsperspektiver og problemfelter*, som behandles i de følgende kapitler, også antydes.

4.1.1.KROMOSOMUNDERSØGELSER

Invasiv diagnostik af kromosomsygdomme hos fostret tog sin begyndelse i slutningen af 1960'erne, og byggede på udtagning af *foster-vand* midt i graviditeten. Den første diagnose af trisomi-21 (Down syndrom) på dyrkede foster-vandsceller blev meddelt i 1968. På samme tid forsøgte man herhjemme at udvikle *moderkage-prøven* til brug for den prænatale genetiske diagnostik, med transvaginal indførelse af biopsinål under synets hjælp, hos forsøgspersoner der uafhængigt heraf skulle have foretaget provokeret abort^{4,5}. På grund af komplikationer bl.a. i form af blødning og infektion, samt problemer med prøvetagningen, blev metoden dog i første omgang forladt, parallelt

* Grundlaget for disse skøn underbygges i kapitlerne 6-10.

⁴ Mohr J. Fetal genetic diagnosis: Development of techniques for early sampling of foetal cells. Acta Pathol Microbiol Scand 1968;73:7377

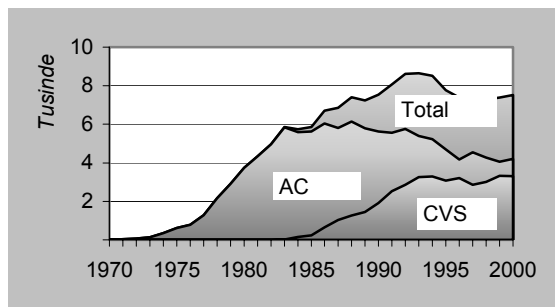
⁵ Hahnemann N, Mohr J. Genetic diagnosis in the embryo by means of biopsy from extraembryonic membranes. Bull Eur Soc Hum Genet 1968;2:23-29.

med at den mere sikre fostervandsprøve blev en rutinemæssigt anvendelig metode.

ULTRALYDVEJLEDT PRØVETAGNING

Allerede i 1972 var man herhjemme (J. Bang) begyndt at anvende ultralydvejledt indføring af biopsinålen ved fostervandsundersøgelser, og i de følgende år blev teknikken en rutineprocedure.

Fordelen ved den ultralydvejledte teknik er, at den skaber fuld klarhed over, hvor fostret, fostervandet, og moderkagen er placeret. Støttet af dette hjælpemiddel genoptog man i begyndelsen af 1980'erne de tidligere opgivne moderkageprøver, dels fordi deres udførelse tidligere i graviditeten i sig selv ansås for at være en fordel, dels fordi moderkageprøve giver bedre materiale i de tilfælde, hvor det drejer sig om en undersøgelse for arvelig monogen sygdom. I England anvendte man transvaginal indføring af biopsinålen ved udtagning af moderkageprøver, mens man herhjemme anvendte indstik gennem den gravides bugvæg, ligesom ved fostervandsprøven⁶.



Figur 4—1. Udvikling i antal årlige invasive undersøgelser, fordelt på fostervandsprøve (AC) og moderkageprøve (CVS), samt på summen af disse. Datakilde Dansk cytogenetisk centralregister.

UDVIKLINGEN AF TILBUD OM INVASIV DIAGNOSTIK

Da invasiv diagnostik oprindeligt omkring 1970 blev indført i Danmark (i form af fostervandsundersøgelser), var det først og fremmest med henblik på at foretage kromosomundersøgelse i det lille antal såkaldte "translokationsfamilier", hvor der er en meget høj gentagelsesrisiko for kromosomfejlen. Få år efter begyndte man dog også at undersøge

kvinder i aldersgruppen fra 35 år og opefter⁷, hvilket blev lagt i faste rammer efter en indenrigsministeriel betænkning i 1977 ("alderskriteriet")⁸. Fosterdiagnostikken skiftede herved karakter, idet de invasive undersøgelser ikke længere var forbeholdt graviditeter, som set med alles eller de flestes øjne var egentlige højrisikograviditeter. Dette afspejledes - som også forudset - i en kraftig vækst i det årlige antal invasive undersøgelser (Figur 4—1, side 35). På grund af, at aldersfordelingen blandt gravide ændrede sig, med voksende andel af gravide som var ældre end 35 år (Figur 4—2, side 41), blev stigningen dog større end forudset. I begyndelsen af 1990'erne udførtes over 8000 invasive undersøgelser om året.

TAB AF RASK FOSTER EFTER INVASIV DIAGNOSTIK

De invasive undersøgelser er forbundet med en vis øget risiko for, at fostret - uanset om det er rask - går til grunde og tabes indenfor de første uger efter prøvetagningen. Undersøgelser, som omtales senere i rapporten har vist, at risikoforøgelsen er af størrelsesorden 1%. Med den nuværende praksis i Danmark er forholdet mellem antallet af raske fostre, som tabes pga. disse undersøgelser, og antallet af fostre med alvorlige kromosomfejl, som ville være født hvis der ikke var udført fosterdiagnostik, efter arbejdsgruppens beregninger af størrelsesorden 1:1 (jf. kapitel 10, side 139). Størrelsen af dette tabsforhold er et problem, både i forhold til den enkelte gravide, og ud fra en samfundsmæssig vurdering. Tabsforholdets størrelse må især ses som udtryk for, at "alderskriteriet," som herhjemme er fastsat ved 35 år, er et relativt svagt risikokriterium - hvilket arbejdsgruppens analyse i kapitel 6 belyser. Det har derfor været et hovedhensyn for arbejdsgruppen at undersøge, om alderskriteriet i dag ville kunne erstattes af andre, mere sikre metoder til risikovurdering, som ville muliggøre at opnå en markant reduktion i antallet af invasive undersøgelser.

NYE METODER SOM KAN VURDERE RISIKO FOR DOWN SYNDROM I GRAVIDITETEN

En række opdagelser de seneste 10-15 år har identificeret flere biologiske risikomarkører, bl.a.

⁶ Smidt-Jensen S, Hahnemann N, Jensen PKA, et al. Experience with fine needle biopsy. Clin Genet 1984; 26: 272.

⁷ Mikkelsen M. Prænatal diagnostik i Danmark, udvikling, nuværende stade og fremtidsudsigter. Nord Med 1990; 105: 5-7.

⁸ Jf herom afsnit 4.2.1-4.2.3

visse proteiner og hormoner, som kan måles i en blodprøve fra kvinden (biokemiske risikomarkører, f.eks. "triplest"), samt flere veldefinerede anatomiske variationer, som kan måles ved en ultralydundersøgelse af fostret (biofysiske risikomarkører, f.eks. "nakkefold"). Disse markører fordeler sig forskelligt i afficerede og ikke-afficerede graviditeter, og på statistisk grundlag kan *kombineres med* den aldersbestemte risiko i en samlet beregning af risikoen for at føde et barn med Down syndrom. Grundlaget for en vurdering af disse metoders præcision foreligger både i videnskabelige undersøgelser og praktiske anvendelseserfaringer i mange lande, herunder også pilotundersøgelser i Danmark⁸.

NYE METODER MED KORTERE SVARTID (FISH, FLUORESCENS-PCR).

De seneste år er der udviklet undersøgelsesmetoder, som kan diagnosticere visse, omend ikke alle, alvorlige kromosomfejl uden forudgående celledyrkning i de prøver, som udtages fra fostervand eller moderkage. Det betyder for eksempel, at ventetiden på svar i forbindelse med en fostervandsundersøgelse kan afkortes fra uger til få dage – i nogle tilfælde 1-2 døgn.

4.1.2. UNDERSØGELSER FOR MISDANNELSER.

Alvorlige misdannelser (evt. multiple) er en hovedårsag til sen fosterdød, tidlig død og sygelighed blandt levendefødte, samt varige svære handicap. Da det nuværende prænatale tilbud til gravide blev grundlagt i 1977 (se senere), var mulighederne for tidlig påvisning heraf i graviditeten endnu stærkt begrænsede.

UNDERSØGELSE FOR ALFAFØTOPROTEIN

I starten af 1970'erne blev det vist, at alfaføtoprotein i en blodprøve fra moderen var tydeligt forhøjet i graviditeter, hvor fostret havde anencephali (manglende hjerne-kranie udvikling) eller rygmarvsbrok, de såkaldte neuralrørsdefekter⁹. Undersøgelser fra en række lande viste at en praktisk anvendelig, pålidelig *risikovurdering* kunne baseres herpå, og de første

danske erfaringer med anvendelsen af metoden blev offentliggjort i 1984.¹⁰ Over 80% af tilfælde af neuralrørsdefekterne kan herved påvises, ligesom visse andre alvorlige såkaldt åbne defekter kan findes.

ULTRALYDDIAGNOSTIK

Den obstetriske anvendelse af ultralyd grundlagdes i 1958¹¹, men undersøgelsesmulighederne var i en årrække begrænsede. I tresserne og halvfjerdserne anvendtes ret primitive scannere, disse apparater afløstes fra omkring 1980 af scannere med gråtoneskala, og derefter kom de første såkaldte *real time* scannere, hvor et meget stort antal signaler, der egentlig ankommer tidsmæssigt efter hinanden i løbet af brøkdeler af sekunder, integreres og opfattes som samtidige i billedet. Tredimensional ultralyd er nu også på vej ind i rutineanvendelser. Mulighederne for præcis diagnostik af anatomiske detaljer ved fostret er i kraft af denne tekniske udvikling stærkt øget, og i løbet af 1990'erne er der sket væsentlige yderligere tekniske fremskridt.

Fra omkring 1980 begyndte man i mange lande at anvende ultralydundersøgelser som en del af svangreprofylaksen, særligt med henblik på at bestemme gestationsalderen, antallet af fostre, moderkagens placering mv. Efter at en række opfølgende undersøgelser ikke har kunnet bevise helbredsmæssige skadevirkninger af ultralydundersøgelsen hos fostret i dets senere udvikling t.o.m. skolealderen, eller hos den gravide, er anvendelsen af ultralydundersøgelse i den tidlige graviditet yderligere konsolideret. Ultralydundersøgelse ønskes/efterspørges i dag af næsten alle gravide, ligesom den er blevet et rutinemæssigt arbejdsredskab i den kliniske svangreomsorg.

⁸ Nørgaard-Pedersen B, Christiansen M. Ugeskr Læger 1997;159:6087-88.

⁹ Brock DJH, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet 1972;2:197-99.

¹⁰ Nørgaard-Pedersen B, Bagger PV, Bang J, et al. Serum-alfaføtoprotein-screening for medfødte misdannelser i 16.-18. graviditetsuge. Ugeskr Læg 1984;146(43):3253-59.

¹¹ Donald I, MacVicar J, Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. Lancet 1958; 1:1188-1195.

HISTORIE, FORMÅL, RAMMER

Alder	Fulde måneder											
År	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
25	1:1376	1:1372	1:1367	1:1363	1:1358	1:1353	1:1348	1:1343	1:1338	1:1333	1:1328	1:1322
26	1:1317	1:1311	1:1306	1:1300	1:1294	1:1289	1:1283	1:1277	1:1271	1:1264	1:1258	1:1252
27	1:1245	1:1239	1:1232	1:1225	1:1219	1:1212	1:1205	1:1198	1:1191	1:1183	1:1176	1:1169
28	1:1161	1:1154	1:1146	1:1138	1:1130	1:1123	1:1115	1:1107	1:1099	1:1090	1:1082	1:1074
29	1:1065	1:1057	1:1048	1:1040	1:1031	1:1022	1:1014	1:1005	1:996	1:987	1:978	1:97x
30	1:960	1:951	1:942	1:932	1:923	1:914	1:905	1:895	1:886	1:877	1:867	1:858
31	1:848	1:839	1:829	1:820	1:810	1:801	1:791	1:782	1:772	1:763	1:753	1:744
32	1:734	1:725	1:716	1:706	1:697	1:687	1:678	1:669	1:660	1:650	1:641	1:632
33	1:623	1:614	1:605	1:596	1:587	1:578	1:570	1:561	1:552	1:544	1:535	1:527
34	1:518	1:510	1:502	1:494	1:486	1:478	1:470	1:462	1:454	1:446	1:439	1:431
35	1:424	1:416	1:409	1:402	1:395	1:387	1:381	1:374	1:367	1:360	1:354	1:347
36	1:341	1:334	1:328	1:322	1:316	1:310	1:304	1:298	1:292	1:287	1:281	1:275
37	1:270	1:265	1:259	1:254	1:249	1:244	1:239	1:235	1:230	1:225	1:221	1:216
38	1:212	1:207	1:203	1:199	1:195	1:191	1:187	1:183	1:179	1:175	1:171	1:168
39	1:164	1:161	1:157	1:154	1:151	1:147	1:144	1:141	1:138	1:135	1:132	1:129
40	1:126	1:124	1:121	1:118	1:116	1:113	1:111	1:108	1:106	1:103	1:101	1:99
41	1:97	1:94	1:92	1:90	1:88	1:86	1:84	1:82	1:81	1:79	1:77	1:75
42	1:73	1:72	1:70	1:69	1:67	1:65	1:64	1:63	1:61	1:60	1:58	1:57
43	1:56	1:54	1:53	1:52	1:51	1:49	1:48	1:47	1:46	1:45	1:44	1:43
44	1:42	1:41	1:40	1:39	1:38	1:37	1:36	1:35	1:35	1:34	1:33	1:32
45	1:31	1:31	1:30	1:29	1:29	1:28	1:27	1:27	1:26	1:25	1:25	1:20
46	1:24	1:23	1:22	1:22	1:21	1:21	1:20	1:20	1:19	1:19	1:18	1:18
47	1:17	1:17	1:17	1:16	1:16	1:15	1:15	1:15	1:14	1:14	1:14	1:13
48	1:13	1:13	1:12	1:12	1:12	1:11	1:11	1:11	1:11	1:10	1:10	1:10
49	1:9.5	1:9.2	1:9.0	1:8.8	1:8.5	1:8.3	1:8.1	1:7.9	1:7.7	1:7.5	1:7.3	1:7.1

Tabel 4—A.Odds for at føde et barn med Down syndrom fordelt efter den gravides alder ved fødslen. Risikoen stiger bestandigt stejler med alderen, men der er ikke noget bestemt "knæk" på kurven – m.a.o. ikke nogen biologisk bestemt eller "naturlig" aldersgrænse.

Ved siden af de nævnte *obstetriske* anvendelser af ultralydundersøgelse i svangerskabet blev det i stigende grad muligt også at opdage mange større *anatomiske misdannelser og udviklingsdefekter*. Misdannelser, som allerede i 1980'erne med en høj grad af sikkerhed kunne påvises, var f.eks. anencephali (manglende kranium- og hjerneudvikling), hydrocephalus (øget væske i hjernens hulrum), store bugvægsbrok, duodenal atresi (afbrydelse af tolvfingertarm), polycystiske nyrer, o.a. Større vanskeligheder frembød f.eks. hjertemisdannelser og ansigtsmisdannelser. Med udvikling af nye højopløsningsscannere og vaginale transducere i slutningen af 1990'erne er forbedret påvisning af disse på vej, ligesom påvisning af en række misdannelser på et tidligere tidspunkt af graviditeten i stigende grad er mulig. Opløsningsevnen og

billedfremstillingen er i dag så god, at tidspunktet, hvor det først bliver muligt at påvise en række fostermisdannelser, gradvist har forskudt sig fra oprindeligt tredje trimester i graviditeten, til det andet trimester (omkring 17-19 uger) og i et vist omfang nu også graviditetens første trimester.

Et af de nye perspektiver er således, at selv tidlig ultralydundersøgelse for at fastslå f.eks. liv eller gestationsalder, i et vist omfang kan påvise nogle af de ovennævnte misdannelser, og dermed også får karakter af misdannelses identifikation.¹²

¹² Jørgensen C. Muligheden for at opdage medfødte organfejl inden fødslen ved hjælp af UL-scanning af de gravide. Ugeskr Læger 2002;164(48):5603-5607.

4.1.3. ARVELIGE MONOGENE SYGDOMME

Den første anvendelse af fostervandsprøve ved diagnosen af arvelig monogen sygdom blev offentliggjort af danskerne Fuchs og Riis i 1956¹³. De kunne ved en mikroskopisk undersøgelse af celler i prøven bestemme fostrets køn. Dette gav i de følgende år større mulighed for at forhindre fødsel af syge børn i graviditeter med risiko for alvorlig kønsbunden sygdom, f.eks. Duchenne muskeldystrofi og blødersygdom.

I begyndelsen af 1970'erne blev det muligt at undersøge fostret for visse medfødte skofskifte-sygdomme ved biokemiske analyser af fostervandet og cellerne heri. Med udviklingen af molekylærgenetiske teknikker (DNA-analyse) siden 1980'erne er det blevet muligt at undersøge for et stort og fortsat voksende antal monogene sygdomme, som tidligere var utilgængelige for prænatal diagnostik. Undersøgelserne foretages enten ved koblingsanalyse, eller – i stigende omfang – ved mutationsanalyse, men med få undtagelser er det en forudsætning for at kunne anvende sådanne undersøgelser prænatalt, at man kender mutationen i den enkelte familie.

4.2. GRUNDLÆGGELSEN AF DET NUVÆRENDE PRÆNATALE TILBUD: BETÆNKNING 803 (1977).

Formålet med dét tilbud om prænatal genetisk information, rådgivning og undersøgelse, som findes i det offentlige sundhedsvæsens regi, er ikke defineret i lovgivningen. Omfanget og arten af de undersøgelser som skal tilbydes, er heller ikke lovmæssigt fastsat. For så vidt adskiller situationen på dette område sig ikke fra, hvad der gælder på øvrige områder af sundhedsvæsnets tilbud. Generelt kan det vel antages, som en rettesnor for kvaliteten af de faglige ydelser, at denne skal være på niveau med standarden i det danske sundhedsvæsen iøvrigt. Omfanget og ydelsernes karakter må endvidere antages at være bestemt såvel af hensynet til at muliggøre optimering af fostrets mulighed for at fødes og overleve med mindst muligt blivende

handicap, såfremt det skal fødes, som af hensynet til de handlemuligheder, den gravide har efter abortlovgivningen.

Overordnet politisk stillingtagen har alene fundet sted, for så vidt aktiviteten vedrører bevillinger på finansloven, og her med udgangspunkt i en betænkning afgivet i 1977 af et udvalg under Indenrigsministeriet. På denne baggrund udsendte Sundhedsstyrelsen en meddelelse i 1978 (rev. 1981). Med udgangspunkt heri, samt med hjemmel i loven om svangerskabshygge og fødselshjælp, fastsætter Sundhedsstyrelsen retningslinjer for det prænatale tilbud, hvilket senest er sket i 1994.

4.2.1. INDENRIGSMINISTERIETS BETÆNKNING 803, AFGIVET 1977.

I 1975 nedsatte *Indenrigsministeriet* et udvalg om prænatal diagnostik, som afgav en betænkning to år senere. Baggrunden for udvalgets nedsættelse, som skete efter henstilling fra Sundhedsstyrelsen, var især, at præcise metoder til prænatal diagnostik af kromosomfejl i celler fra fostervandsprøver var nået fra forskningsstadiet til klinisk anvendeligt stadium, ligesom en undersøgelse for alfafetoprotein i fostervandet havde vist sig anvendelig ved påvisning af nogle svære misdannelser (åbne rygmarvsbrok, manglende hjerneudvikling o.a.). Det ansås derfor for ønskeligt, at skabe rammer for disse metoders rutinemæssige anvendelse.

Udvalgets arbejde fik varig betydning dels i kraft af at forankre det prænatale tilbud omkring det såkaldte "alderskriterium" (35-års reglen), dels ved at fastlægge hovedprincipperne for den nuværende organisation af fosterdiagnostikken. Endvidere indeholdt betænkningen en klar stillingtagen til formålet med den prænatale diagnostik, som banede vej for screeningsundersøgelser på dette område.

4.2.2. VEDRØRENDE FORMÅLET MED PRÆNATAL DIAGNOSTIK

I betænkningen anførtes, at "Formålet med tidlig prænatal diagnostik er at skabe mulighed for at forebygge fødsel af børn med alvorlige arvelige sygdomme eller misdannelser. Den prænatale diagnostik vil derfor kunne få stor betydning for samfundet ved at forhindre fødsel af børn med livsvarigt handicap, der vil have behov for gentagne hospitaliseringer eller livslangt ophold

¹³ Fuchs F, Riis P. Antenatal sex determination. *Nature* (London) 1956;177:330.

på institution. Ved denne diagnostik kan store menneskelige tragedier forhindres.”¹⁴

Fødsel af børn med Down syndrom opfattedes hermed som et vigtigt sundhedsproblem, som samfundet ud fra et *generelt* hensyn til de gravide har en interesse i at forebygge. På daværende tidspunkt var man både herhjemme og i andre lande inspireret af WHO's principper for tidlig sygdomsopsporing gennem screening, overført på det prænatale område.¹⁵ Hovedprincipperne var, at det, der screenes for skal udgøre et vigtigt sundhedsproblem; at diagnose- og interventionsmuligheder skal være tilgængelige; at tilstanden skal kunne påvises på et tidligt tidspunkt (med henblik på intervention, dvs abort); at der skal være en egnet test; at denne skal være ”acceptabel” for befolkningen; at forløbet hvis der ikke sker intervention skal være tilstrækkeligt belyst; at indikationerne for intervention skal være klart definerede; at omkostningerne skal stå i et rimeligt forhold til sundhedsvæsnets samlede udgifter; samt at screeningen skal være en permanent aktivitet. Disse principper danner fortsat internationalt grundlag for rådgivning i WHO's regi på det prænatale område.¹⁶

VALGET AF 35-ÅRS REGLEN PÅ BASIS AF ØKONOMISK RENTABILITETS ANALYSE

I princippet anså betænkning 803 det for ønskeligt, om *alle* gravide kunne tilbydes invasiv diagnostik, men udgifterne hertil ansås for uoverkommelige. Man søgte derfor, som en overgangsløsning, efter et kriterium for at udvælge de kvinder, der havde størst risiko for at føde et barn med Down syndrom. Dette kriterium fandt man i kvindens alder, som dengang var den eneste kendte risikofaktor for Down syndrom.

En gravid kvindes risiko for at føde et barn med Down syndrom influeres af alderen (*Tabel 4—A, side 37*). Jo ældre kvinden er, jo højere er risikoen.

	Alle 15-49 år	15-29 år	30-34 år	35-39 år	40-49 år
UD	188	152	27.3	7.9	1.5
IND	53.7	28.1	12.1	8.3	5.2
UD-IND	- 135	-124	-15.1	+0.4	+3.7

Tabel 4—B Alderskriteriet (35-års reglen) blev i Danmark fastsat på baggrund af en rentabilitets-analyse, som gengives her. UD = omkostninger ved forebyggelse (screening) i mio.kr.; IND = undgåede udgifter ved behandling og pleje i mio. kr. Der er foretaget afrunding af tal.

Denne sammenhæng har været kendt i mere end et halvt århundrede. På baggrund af aldersfordelingen blandt fødende kvinder, de aldersfordelte risici for fødsel af Down syndrom, samt skøn over behandlings- og plejeomkostninger ved Down syndrom, er det muligt at beregne, hvor balancepunktet mellem det offentliges langsigtede udgifter og besparelser ved indførelse af et tilbud om fostervandsundersøgelser vil ligge. Beregninger af denne type var på daværende tidspunkt allerede gennemført¹⁷, og udvalget konstaterede, ”...at en del af den prænatale diagnostik kan udføres således, at de samfundsmæssige besparelser balancerer med eller overstiger det offentliges udgifter i forbindelse med de pågældende undersøgelser foretaget”¹⁸.

Udvalget ajourførte de tidligere beregninger, og kom frem til et resultat, hvis hovedtræk fremgår af *Tabel 4—B, side 39*. På baggrund af denne rentabilitets-analyse konkluderedes det bl.a., ”[...] at det offentlige vil få en økonomisk gevinst på over 4 mill. kr. per år, hvis gravide kvinder på 35 år og ældre blev undersøgt [...] der bør derfor efter udvalgets opfattelse snarest gives alle disse kvinder mulighed for at få udført prænatal diagnostik”.

Omkring det tidspunkt, hvor betænkning 803 udarbejdedes, udgjorde gravide over 35 år omkring 5% af alle gravide; i de siden forløbne tyve år er der sket en væsentlig forskydning i aldersfordelingen blandt gravide, med en

¹⁴ Indenrigsministeriet. Betænkning 803 (1977); 37.

¹⁵ Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for diseases. Public Health Papers no. 34. Geneva: WHO 1986.

¹⁶ [Working Group \(WHO 1999\): Primary health care approaches for prevention and control of congenital and genetic disorders](#)

¹⁷ Nielsen N, Mikkelsen M, Wamberg E. Cost-benefit analyse af forebyggende åndssvageforsorg. Socialt Tidsskrift 1974; nr. 9.

¹⁸ Indenrigsministeriet. Betænkning 803 (1977); 37.

voksende andel over 35-år, der i dag udgør omkring 11% (Figur 4—2, side 41).

ANDRE LANDE

De tilsvarende beregninger i andre lande, som gennemførtes på omtrent samme tidspunkt, førte nogle steder til samme valg af risikogrænse (Island), andre steder til, at grænsen blev fastsat ved en højere alder: ved 37 år (England¹⁹, Norge, Finland), eller regionalt varierende fra 35-40 år (Sverige). Når andelen af kvinder, som gennem en lang årrække er tilbudt invasiv diagnostik herhjemme, er væsentlig højere end i England, Norge, Sverige og Finland, kan det især tilskrives den forskellige fastsættelse af aldersgrænsen. Når økonomiske beregninger kunne føre til forskellige alderstærskler i forskellige lande hænger det bl.a. sammen med, at sociale omkostninger (f.eks. for institutionsophold) indgår som et afgørende element i beregningerne. Jo højere disse omkostninger er i et land, jo lavere vil den økonomiske tærskel for rentabilitet af et prænatale tilbud ligge. En senere ajourført analyse, viste, at det omkring 1990 ville have været samfundsøkonomisk rentabelt at sænke aldersgrænsen ubegrænset, dvs at tilbyde invasiv diagnostik til alle²⁰.

4.2.3. SUNDHEDSSTYRELSENS IVERKSÆTTELSE (MEDDELELSE TIL LÆGER, JORDEMØDRE OG SYGEHUSE 1981).

På baggrund af betænkning 803 udsendte Sundhedsstyrelsen en meddelelse om prænatal genetisk diagnostik i 1978. Samme år blev der tilført de nødvendige bevillinger til en udbygning af kapaciteten for fostervandsundersøgelser, og i 1980 godkendte finansudvalget de nødvendige bevillinger til en permanent videreførelse af ordningen. På den baggrund udsendte Sundhedsstyrelsen i 1981 Meddelelse om forebyggende undersøgelser for kromosomsygdomme, medfødte stofskiftesygdomme, neuralrørsdefekter mv. hos fostre.

SUNDHEDSSTYRELSENS MEDDELELSE 1981 (UDDRAG).

"Kromosomundersøgelse og undersøgelse for medfødte stofskiftesygdomme, alfa-fetoprotein-koncentration m. v. bør foretages i 14.-16. svangerskabsuge. Praktiserende læger, jordemødre og obstetriske afdelinger må derfor snarest muligt efter at graviditeten er konstateret henvise [...] til et genetisk center eller et prøveudtagningssted [...]. Det bemærkes, at især de praktiserende læger, hos hvem kvindens graviditet oftest konstateres, bør være opmærksomme på muligheden for fostervandsundersøgelse, idet det er væsentligt, at den gravide kvinde henvises rettidigt til et genetisk center eller til et udtagningssted."

"Tiden der foretages henvisning til amniocentese [fostervandsundersøgelse] eller genetisk rådgivning med henblik på undersøgelse for kromosomsygdomme, metaboliske sygdomme eller andre medfødte sygdomme, der kan diagnosticeres prænatale, skal der gives den svangre kvinde vejledning om baggrunden for henvisningen, ligesom de genetiske centre og udtagningsstederne skal yde vejledning om sygdomsrisiko, sygdomssymptomer, eventuelle behandlingsmuligheder samt om de psykologiske og socialmedicinske aspekter af sygdommen for patienten og familien. Der skal endvidere ydes vejledning om forholdene ved amniocentesen og risikoen herved og om laboratorieundersøgelserne, samt om mulige foranstaltninger i tilfælde af abnorme fund, herunder om muligheder for abortus provokatus og risikoen herved. Om de nævnte forhold henvises til den som bilag 1 vedhæftede vejledning vedrørende oplysninger, der bør gives til gravide, forinden der træffes beslutning om foretagelse af amniocentese."

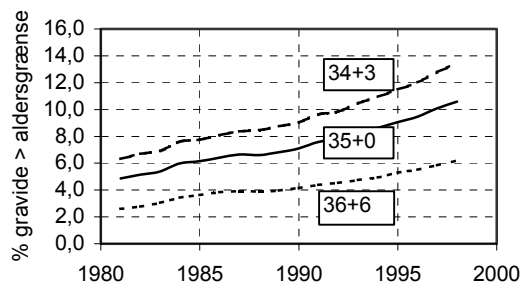
"Beslutning om at foretage fostervandsundersøgelse skal altid tages af kvinden selv, ligesom anmodning om udførelse af abortus provokatus skal fremsættes af kvinden."²¹

Meddelelsen pålagde praktiserende læger og jordemødre at være opmærksomme på muligheden af fostervandsundersøgelse. Der var to generelle indikationer: alder og fortilfælde i familien.

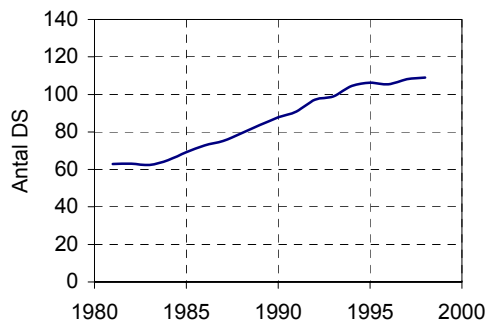
¹⁹ Hagard S, Carter FA. Preventing the birth of infants with Down's syndrome: a cost-benefit analysis. Brit Med J 1976;i:753-756.

²⁰ Goldstein H. Studies of various aspects of Down syndrome in Denmark, and their use as an epidemiological basis for a cost benefit analysis of genetic amniocentesis. Kbh. 1992 (Disputats).

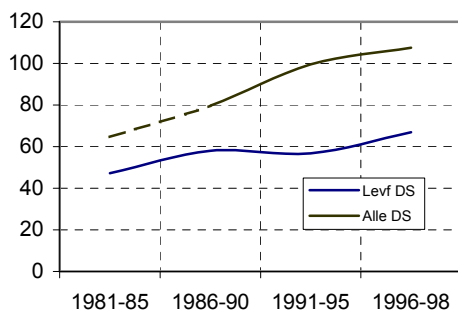
²¹ [Sundhedsstyrelsen 1981. Meddelelse til læger, jordemødre og sygehuse om forebyggende undersøgelser for kromosomsygdomme, medfødte stofskiftesygdomme, neuralrørsdefekter mv. hos fostre.](#)



Figur 4—2. Andel af gravide, som tilbydes invasiv diagnostik efter et alderskriterium, set over tid. Alderskriteriet 35 år ved graviditetens indtræden er sammenlignet med en hypotetisk højere aldersgrænse (36½ år), samt en hypotetisk lavere aldersgrænse (34 år og 3 måneder).



Figur 4—3. Udvikling i antallet af årligt levendefødte med Down syndrom, såfremt der ikke havde været fosterdiagnostik. Stigningen afspejler ændring i den aldersmæssige sammensætning, med stigende gennemsnitsalder af de gravide.



Figur 4—4. Antal årligt levendefødte med Down syndrom, sammenlignet med forventet antal, hvis der ikke havde været fosterdiagnostik. Udjævnede gennemsnit for de angivne tidsintervaller.

ØGET RISIKO PGA. ALDER

Hvis kvinden er fyldt 35 år senest ved graviditetens indtræden, henvises hun direkte til fostervandsprøve på obstetrisk specialafdeling (landsdelsafdeling), efter at hun er vejledt om baggrunden herfor.^{*} Den udtagne prøve indsendes til et regionalt genetisk center, hvor kromosomanalyse udføres.

ØGET RISIKO PGA. TIDLIGERE FOREKOMST I FAMILIEN

Ved forekomst i familien af kromosomsygdom, medfødt stofskiftesygdom, neuralrørsdefekt mv. henvises kvinden til et regionalt genetisk rådgivningscenter eller – hvis kvinden tidligere har født et barn med kromosomsygdom – direkte til obstetrisk specialafdeling (landsdelsafdeling) med henblik på fostervandsprøve. Centret foranlediger kvinden indkaldt til undersøgelse og samtale, og på grundlag heraf tages der stilling til, om der skal foretages amniocentese. Efter rådgivningen henvises kvinden til det prøveudtagningssted, der skal foretage fostervandsundersøgelsen.

4.3.SUNDHEDSSTYRELSENS VEJLEDNING 1994

4.3.1.ÆNDRING AF MÅLSÆTNINGEN²²

Da Sundhedsstyrelsen i årene omkring 1990 senest forberedte en revision af retningslinjerne på området, gennemførtes en bred høring, som tydede på, at målsætningen fra 1977, ikke var tidssvarende²³. Der blev især taget afstand fra at sammenkæde forebyggelsesbegrebet direkte med interventionsmuligheden abort, og der blev lagt mere vægt på hensyn til kvindens/parrets autonomi (selvbestemmelsesret). De prænatale ydelser skulle sikre kvinden et handlegrundlag,

^{*} Der var også et mandligt alderskriterium: faderens alder over 50 år. Dette bortfaldt i 1994.

²² Sundhedsstyrelsen 1994. Vejledning og redegørelse om prænatal genetisk information, rådgivning og undersøgelse (Vejledningen er tilgængelig på www.retsinfo.dk)

²³ Blandt de hørte var Det Ethiske Råd, Forældre og Fødsel, De Samvirkende Invalideorganisationer, Den Alm. Danske Jordemoderforening, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Selskab for Medicinsk Genetik, Dansk Pædiatrisk Selskab, og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM). Desuden afholdtes et åbent temamøde med bred deltagelse fra sundheds- og socialvæsenet samt bruger- og patientforeninger.

for at hun kunne udøve sin selvbestemmelse på et informeret grundlag.

På denne baggrund ændredes målsætningen væsentligt. Ud fra andre hensyn, ikke mindst pga. risikoen ved de invasive undersøgelser, samt under hensyn til at respektere graviditeten som en normal foreteelse for det store flertal af gravide, ønskede man dog fortsat at begrænse tilbuddet om prænatal information, rådgivning og diagnostik, til særlige risikogrupper. Alderskriteriet blev således opretholdt, ligesom der kun skete mindre justeringer af de øvrige udvælgelseskriterier i meddelelsen fra 1981. Ændringen af *formålet* kom derfor kun til at vedrøre kvinder, som opfyldte disse kriterier for "øget risiko", idet det nu blev præciseret, "... at gravide kvinder *med øget risiko* [...] får tilbudt ydelser [...] der kan give kvinden/parret et kvalificeret handlegrundlag i den konkrete situation."

Således blev *selve selektionen af kvinder til det prænatale tilbud* ikke omfattet af selvbestemmelsen. Alderskriteriet blev også opretholdt, ligesom der kun skete mindre justeringer af de øvrige udvælgelseskriterier i meddelelsen fra 1981.

INDIKATIONER OG VALG AF UNDERSØGELSESMETODE

De praktisk vigtigste justeringer i 1994 vejledningen var en konsekvens af udviklingen i metodeudbuddet. Eksempelvis var moderkageprøve udviklet som et alternativ til fostervandsundersøgelsen, og ultralyddiagnostikken havde vundet større indpas i svangreomsorgen. Med de vigtigste ændringer blev metodevalget herefter som følger:

Fostervandsundersøgelse, moderkageprøve (evt. triplettest hvis kvinder ønsker dette) tilbydes alle kvinder på 35 år eller derover. Invasiv undersøgelse tilbydes desuden hvor der hos en af det kommende barns forældre, onkler, tanter, fætre eller kusiner eller søskende er konstateret kromosomafvigelse, alvorlig monogen sygdom, eller bærerstatus for sidstnævnte. Generelt foretrækkes moderkageprøve hvor det drejer sig om mistanke om monogen sygdom. Før invasiv undersøgelse bør der altid udføres ultralydscanning med henblik på bestemmelse af gestationsalder.

Ultralydscanning for misdannelser tilbydes, kombineret med blodprøve (alfafetoprotein) hvis der blandt de ovennævnte slægtninge til det kommende barn kendes et eller flere tilfælde af alvorlig misdannelse. Desuden hvis barnet har ældre udviklingshæmmede eller dødfødte søskende, eller søskende med uafklaret sygdom, udviklingshæmning mv. Endelig tilbydes undersøgelsen hvis den gravide kvinde tidligere har haft tre eller flere spontane aborter, samt hvis der er mistanke om udsættelse for skadelige miljøpåvirkninger (stoffer, stråling).

ORGANISATION

Også i spørgsmålet om organisation videreførtes grundprincipperne fra 1981. De praktiserende læger (sjældnere speciallæger) varetager den primære udspørgen af den gravide, og informerer om fornødent denne om muligheden for prænatal diagnostik. Hvis alderskriteriet er opfyldt, henvises kvinden tidligst muligt til relevant gynækologisk afdeling med henblik herpå. I nogle situationer, f.eks. hastesager, tvivlstilfælde eller hvor der er behov for genetisk udregning, kan den praktiserende læge kontakte den klinisk genetiske afdeling direkte. De gynækologisk-obstetriske afdelinger varetager den prænatale information, samt ultralydscanning og selve prøvetagningen (invasiv diagnostik). I nogle tilfælde viderehenvises herfra til genetisk rådgivning og evt. videre udredning på den klinisk-genetiske afdeling. De klinisk-genetiske afdelinger varetager genetisk udredning og rådgivning samt den genetiske laboratediagnostik. Sidstnævnte foretages på fem klinisk-genetiske afdelinger med landsdelsfunktion: ved de klinisk genetiske afdelinger på Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Vejle Sygehus og Århus Kommunehospital, samt på John F. Kennedy Institutet i Glostrup. De enkelte laboratorier fungerer som regionale centre, der betjener hver sit geografiske område: Kennedy instituttet betjener Københavns Amt; Rigshospitalet betjener H:S, de øvrige amter på Sjælland og Lolland-Falster, Bornholms og Sønderjyllands amter samt Færøerne og Grønland; Odense Universitetshospital betjener Fyns Amt; Vejle Sygehus betjener Vejle Amt, mens Århus Kommunehospital betjener Århus, Ringkøbing, Viborg og Nordjyllands amter.

SUNDHEDSSTYRELSENS VEJLEDNING 1994 -UDDRAG
VEDR. FORMÅL, PRINCIPPER MV.

FORMÅL

"- at sikre, at gravide kvinder med forøget risiko for at få et barn, der har eller vil udvikle en alvorlig genetisk sygdom eller handicap, får tilbudt ydelser, der kan give kvinden/parret et kvalificeret handlegrundlag i den konkrete situation."

"Den genetiske rådgivning og de prænatale undersøgelser bør udføres med respekt for kvindens selvbestemmelse og integritet og for fostrets liv. Ydelserne skal være af høj kvalitet, og tilbuddene skal gives under hensyn til effektiv udnyttelse af ressourcerne."

PRINCIPPER OG FORUDSÆTNINGER (UDDRAG)

"Graviditet er en normal foreteelse for langt flertallet af kvinder."

"Information og rådgivning er centrale elementer og bør altid forudgå undersøgelse."

"Der undersøges kun for genetiske defekter, der forventes at give alvorlig sygdom eller handicap hos barnet."

"Valg af, hvilke kvinder der skal have tilbud, og hvilke der ikke skal, er baseret på en afvejning af risikoen for at få et barn med alvorlig genetisk sygdom i forhold til den risiko, der er ved at fremkalde abort ved de prænatale undersøgelser."

hun ønsker det, har hun krav på at modtage information om de med tilstanden forbundne mulige risici, herunder om undersøgelser som kan belyse hendes og fostrets tilstand. Dette har efter arbejdsgruppens vurdering konsekvenser for kvindens retsstilling i relation til det prænatale tilbud, som er en integreret del af svangreomsorgen

4.4.1.RET TIL AT VIDE/RET TIL IKKE AT VIDE

Loven fastsætter, at en patient har ret til at få information om sin helbredstilstand og om behandlings mulighederne ("retten til at vide"). Dette omfatter alle for patienten relevante oplysninger om helbred, sygdom, undersøgelses-, forebyggelses- og behandlingsmetoder, prognose, risici, bivirkninger, komplikationer mv.

En patient har endvidere ret til at frabede sig information – "retten til ikke at vide" (§7, stk.2).

I *kapitel 5* har arbejdsgruppen nærmere overvejet, i hvilken udstrækning disse krav harmonerer med principper og formål i vejledningen fra 1994, samt med fortsat gældende praksis for udvælgelse af gravide til/fra et tilbud om prænatal genetisk information, rådgivning og undersøgelse.

4.4.PATIENTRETSTILLINGSLOVENS BETYDNING FOR DEN GRAVIDES RETTIGHEDER

Lov om patienters retsstilling trådte i kraft i oktober 1998, og har således ikke haft betydning for den gældende vejledning om prænatal genetisk information, rådgivning og undersøgelse.

Loven er det retlige grundlag for en patients udøvelse af selvbestemmelse overalt i sundhedsvæsnets regi. Ved en patient forstås efter denne lov enhver bruger af sundhedsvæsnets, hvadenten vedkommende er rask eller syg. Af bemærkningerne til §3 fremgår, at svangreomsorgen er omfattet heraf. En gravid kvinde har således inden for rammerne af svangreomsorgen de samme rettigheder som en person, der med enhver anden relevant henvendelsesårsag definerer sig selv som patient i patientretstillingslovens forstand. I det omfang

5. DET INFORMEREDE VALG

5.1.TO PARADIGMER FOR FOSTERDIAGNOSTIK

I den debat, som gennem en årrække har fundet sted inden for den kliniske genetik, er det foreslået, at se fosterdiagnostikkens udvikling i lyset af to *paradigmer* (ledemotiver, forbilleder, modeller): på den ene side et mere screenings- og interventionsorienteret *forebyggelsesparadigme*, på den anden side et mere informations- og beslutningsorienteret *selvbestemmelsesparadigme*^{24,25}. Paradigmer er tilstræbt idealiserede abstraktioner, idet de rendyrker karakteristiske træk. Netop af denne grund kan de imidlertid være nyttige ved en analyse og perspektivering af virkelighedens mere blandede former. Indledningsvist søges de to paradigmer derfor nærmere karakteriseret (jf. *Tabel 5—A, side 45*).

5.1.1.FOREBYGGELSESPARADIGMET

Forebyggelsesparadigmet har historisk set rod i den såkaldte arvehygiejniske tradition, hvorefter den kliniske genetiks opgave var ”at begrænse de sygdomsfremkaldende arveanlægs videreførelse og dermed deres udbredelse i befolkningen.”²⁶ Den prænatale diagnostik opfattes som en videreførelse af dette formål, blot med andre midler end de traditionelle.

Ved indledningen til den moderne prænatale diagnostiks æra var arvehygiejniske synspunkter på retur. Der bestod dog fortsat en generel formodning om det samfundsmæssigt ønskelige i at undgå fødsel af børn med alvorlige arvelige sygdomme eller svære handicap, især fordi fødsel af sådanne børn af langt de fleste gravide, der rammes, opfattes som en omfattende tragedie. Hensynet til de gravide som gruppe betragtet tilsagde derfor at betragte dette som et vigtigt folkesundhedsproblem, og at samfundet burde skabe

mulighed for, at at en gravid kvinde efter sit eget valg kunne undgå sådanne fødsler.

Forbilledet for sådanne bestræbelser finder man i bekæmpelse af andre folkesundhedsproblemer ved sekundær forebyggelse – der satses derfor på en målrettet opsøgende indsats mod udvalgte diagnosticerbare tilstande (”targets”), med tilbud om prænatal diagnostik og evt. intervention. Analogien til sygdomsbekæmpelse i et offentligt regi (public health) fører til, at overholdelse af WHO’s kriterier for sådanne sundhedsprogrammer får væsentlig betydning. Paradigmet karakteriseres også som et medicinsk paradigme²⁷.

Et vigtigt punkt er, at dette paradigme ikke indeholder noget eksplicit tvangselement. Det er op til kvinden, om hun vil *tage imod tilbuddet*. Et informeret samtykke forudsættes således. Informationen betegnes dog tildels som en *vejledning* af kvinden, hvori nogle vil se en reminiscens fra den ældre arvehygiejniske terminologi. Det er helt og holdent kvindens beslutning, om hun i påkommende fald vil videreføre graviditeten eller søge den afsluttet ved abort, men også her sker det på baggrund af en vejledning, om hvis strengt neutrale karakter i forhold til et ideal om nondirektiv information, der efter nogles opfattelse kan herske tvivl.

EFFEKT MÅL FOR FOREBYGGELSESPARADIGMET

Da *undgåelse af fødsel* af børn med alvorlige arvelige sygdomme og handicaps direkte eller indirekte er indsatsens egentlige rationale, bliver de vigtigste *effekt mål* (succesparametre) i sidste ende fødselsprævalensen af de tilstande, indsatsen retter sig mod – et indirekte mål for abortraten (jf. *Tabel 5—A, side 45*). Systematisk screening af den gravide befolkning eller udvalgte grupper heraf er det mest effektive og økonomiske middel til at realisere disse effekt mål.

²⁴ Harper PS, Clarke AJ. Genetics, Society and Clinical Practice. BIOS Scientific Publ. 1997.

²⁵ Marteau TM. Towards informed decisions about prenatal testing: a review. Prenat Diagn 1995; 15:1215-26.

²⁶ Kemp T, Harvald B, Hauge M. Arvepatologi. Håndbog for medicinske studerende og læger. Munksgaard 1968;13.

²⁷ Koch L. [Det Ethiske Råd 1999. Debatoplæg om fosterdiagnostik - Indlæg fra debatdagen. Fosterdiagnostik og risikotækning](#)

INFORMERET VALG

	Paradigme	
Kriterium	Forebyggelse	Selvbestemmelse
Målsætning	Reducere forekomst	Give handlegrundlag
Fokus	Gruppe	Individ
Indikation for undersøgelse	Generel (screening)	Konkret (indikationsundersøgelse)
Information	Standardiseret – afsenders pligt	Individualiseret – modtagers ret
Samtykke	Reaktivt (J/N)	Aktivt (ønsket)
Genetisk rådgivning	Direktiv (vejledende)	Nondirektiv (neutral)
Beslutning om intervention	Kvindens	Kvindens
Tigtigste effektmål (succesparametre)	Tilslutningsprocent, detektionsrate, abortrate, evt. cost-benefit	Kvindens/parrets oplevelse af et reelt valg, som på kort og langt sigt ikke fortrydes

Tabel 5—A. Forskellen mellem forebyggelsesparadigme og selvbestemmelsesparadigme, belyst med udvalgte karakteristika.

5.1.2.SELVBESTEMMELESSESPARADIGME

Gennem en årrække er der i sundhedsvæsenet lagt stigende vægt på, at patientens autonomi (selvbestemmelsesret) og personlige integritet skal respekteres (1998)²⁸, ligesom disse begreber er centrale temaer i 1990'ernes udvikling inden for bioetikken²⁹

Respekt for en persons *autonomi* kan siges at bestå i at respektere en retligt habil persons moralske selvdømme og råderet for egne livsomstændigheder for så vidt, som lovgivningen herved overholdes. Respekt for en persons *integritet* består i at respektere dennes selvsyn på egne livsomstændigheder (livssammenhæng), og det personlige områdes sårbarhed og ukrænkelighed.

Ud fra sådanne hensyn kan der ikke afledes en samfundsinteresse i, som sådan, at nedbringe andelen af børn, som fødes med arvelige sygdomme eller med handicap, uanset hvor alvorlige disse måtte være. Hovedformålet med den prænatale indsats bliver at tilvejebringe et

²⁸ Uddrag af Lov om Patienters Retsstilling (bilag 3, DER 1999).

²⁹ Rendtorff JD, Kemp P. Basic ethical principles in european bioethics and biolaw. I: Autonomy, dignity, integrity and vulnerability. Report to the European Commission of the Biomed-II Project. 2000.

handlegrundlag for en gravid kvinde, som bekymrer sig for, om der kan være noget alvorligt galt med fostret, og som ønsker dette sundhedsfagligt belyst. Det afgørende er, at kvinden/parret på baggrund af viden om forskellige valgs konsekvenser for hende/dem selv, for barnet, og for familien, får grundlag for at træffe beslutninger, som de finder rigtige og/eller nødvendige. Neutral information og rådgivning, hvor der lægges vægt på at give kendskab til forskellige alternative handlemuligheder, og på at støtte kvinden i hendes valg, når det først er truffet, bliver af den grund mere centrale elementer.

Selvbestemmelsesparadigmet harmonerer godt med den moderne opfattelse af såkaldt non-direktiv genetisk rådgivning, som er en hovedhjørnesten i nutidens kliniske genetik.³⁰

EFFEKT MÅL FOR SELVBESTEMMELESSESPARADIGMET

Det vigtigste *effektmål* under dette paradigme er kvindens/parrets oplevelse af at have haft et reelt valg, som på sigt ikke fortrydes. Antallet af diagnosticerede tilfælde, eller abortraten, er således ikke et effektmål (se tabel 5-A).

5.1.3.UDVIKLINGEN I DANMARK

Forskellen mellem de to fosterdiagnostiske paradigmer afspejles til en vis grad i de betænkninger og vejledninger fra myndighederne, som er fremkommet de sidste 25 år. I Indenrigsministeriets betænkning fra 1977, som blev implementeret med Sundhedsstyrelsens meddelelse fra 1981, var forebyggelseshensynet fremtrædende og abortperspektivet dominerende³¹. I Sundhedsstyrelsens vejledning fra 1994 lagdes vægten i stedet

³⁰ Genetisk rådgivning omfatter i sin helhed at stille en diagnose, at beregne en gentagelsesrisiko, at informere kvinden/parret om sygdommens årsager og forløb herunder om sandsynligheden for at udvikle den, og for at videregive den til sine børn. Om mulighederne for og karakteren af en eventuel behandling; om de medicinske, psykologiske, økonomiske og sociale byrder, den kan medføre; om mulighed for evt. prænatal diagnostik og for abort, samt om de konkrete psykosociale støtteforanstaltninger, som samfundet kan tilbyde.

³¹ Sundhedsstyrelsen 1981. Meddelelse til læger, jordemødre og sygehuse om forebyggende undersøgelser for kromosom sygdomme, medfødte stofskiftesygdomme, neuralrørsdefekter mv. hos fostre.

på hensynet til kvindens selvbestemmelse.³² Hensynet begrænsedes dog til kun at omfatte de kvinder, som var udvalgt efter bestemte kriterier for øget risiko. *Praksis* for den udvælgelse, som finder sted når den gravide kvinde henvender sig hos praktiserende læge, videreførtes derfor efter samme principper som i meddelelsen fra 1981. I det følgende betragtes denne udvælgelsespraksis nærmere, bl.a. for at karakterisere den i lys af de to beskrevne paradigmer.

5.2.UDVÆLGELSEN VED FØRSTE SVANGREKONSULTATION

Den praktiserende læge har siden grundlæggelsen af det prænatale tilbuds organisation i 1981 haft en central stilling som ”portvagt”, i begyndelsen dog således, at også jordemødre og andre sundhedspersoner forudsattes at medvirke.

I Sundhedsstyrelsens vejledning fra 1994 blev ansvaret mere entydigt placeret hos den praktiserende læge, som skal *varetage den første identifikation af kvinder med risiko, sikre den primære information af de pågældende kvinder, samt sikre den korrekte visitation til fødesteder og specialafdelinger*. Lægen forudsættes at udføre dette ved den gravides første henvendelse i svangreomsorgens regi.

5.2.1.KRITERIER FOR UDVÆLGELSE

De udvælgelseskriterier, som skal anvendes ved denne visitation, fremgår af tekstboksen overfor. Det kvantitativt dominerende kriterium er den såkaldte 35-års regel, der udløser mere end 60% af de invasive undersøgelser.

Konsekvensen af, at en gravid kvinde findes at opfylde et eller flere af de i *tabel 5-C* anførte kriterier, er, at hun skal betragtes som risikoperson og tilbydes prænatal information, rådgivning og evt. diagnostik.

Hvis for eksempel kvinden er over 35 år, henvises hun til en gynækologisk-obstetrisk afdeling med henblik på moderkageundersøgelse eller fostervandsprøve, såfremt hun efter information samtykker heri.

Vedrørende	Udvælgelseskriterier
Moderen	≥35 år ved graviditetens indtræden ≥3 spontane aborter
Moderen eller faderen	≥1 barn med kromosomsygdom, eller selv har en kromosomfejl ≥1 barn med alvorlig monogen sygdom ≥1 barn med polygen ell. multifaktorielt betinget sygdom eller misdannelse Anlægsbærerstatus påvist hos én eller begge ≥1 barn udviklingshæmmet, misdannet eller på anden måde alvorligt sygt eller dødfødt, og hvor årsagen ikke er kendt
Onkel, tante, fæter, kusine til barnet	≥1 slægtning har en kromosomfejl ≥1 slægtning har en alvorlig monogen sygdom ≥1 slægtning har polygen eller multifaktorielt betinget sygdom eller misdannelse
Øvrigt	≥1 forælder har været eksponeret for ydre påvirkning (stoffer, stråling, andre ikke-infektive) som kan mistænkes for at fremkalde mutationer eller misdannelser hos fostret

Tabel 5—B. Sundhedsstyrelsens vejledning 1994 – uddrag vedrørende udvælgelseskriterier.

Hvis kvinden ikke opfylder et eller flere af kriterierne (se *Tabel 5—B, side 46*), skal hun ikke informeres om muligheder eller risici. Konsekvensen heraf er, at kun de kvinder, som faktisk udvælges (de ”testpositive”), eksplicit skal forholde sig til tilbud og genetiske risici, muligheder for rådgivning og diagnostik, samt de deraf afledte perspektiver.

5.2.2.INDHENTELSE AF SAMTYKKE

Hverken i Sundhedsstyrelsens meddelelse fra 1981, eller i Sundhedsstyrelsens Vejledning fra 1994, som følger sig hertil, fastsættes særlige formkrav – f.eks. om forudgående information og udtrykkeligt samtykke – i relation til denne *primære risikovurdering* ved første svangrekonsultation. Den gravides samtykke til risikovurderingen tages i almindelighed for stiltiende givet.

VURDERING AF UDVÆLGELSESPROCESSEN SOM EN SCREENING

Udvælgelsen af gravide til/fra det prænatale tilbud bygger på en systematisk undersøgelse (udspørgen) af alle gravide, hvorunder det afklares, om visse kriterier for øget genetisk risiko i svangerskabet, i det enkelte tilfælde er *opfyldt* eller *ikke opfyldt*. Initiativet til at afklare dette ligger overvejende på lægens side (jf. vejledningen), og høj tilslutning er sikret dels i kraft af integratio-

³² Sundhedsstyrelsen 1994. Vejledning og redegørelse om prænatal genetisk information, rådgivning og undersøgelse; 21, 37.

nen i den øvrige svangreomsorg, dels i kraft af, at kvindens samtykke ikke eksplicit søges indhentet. Denne fremgangsmåde er både formelt og reelt en screening (populationsundersøgelse). Den er det *formelt*, fordi den opfylder de definitoriske krav til en screening (se *afsnit 5.3.2, side 50*), og *reelt* fordi udvælgelsen i praksis, så vidt arbejdsgruppen er orienteret, foregår i overensstemmelse med vejledningens anvisninger.

Denne fremgangsmåde har ikke været anset for specielt problematisk, og har ikke generelt været erkendt eller betragtet *som* en screening. Årsagen kan dels være, at processen ikke er fysisk indgribende, dels, at fremgangsmåden har en uformel karakter. Kvindens alder fremgår allerede af journalen, hvilket i nogle tilfælde også vil gælde de øvrige oplysninger; endvidere vil næppe alle gravide være opmærksomme på forskellen mellem oplysninger af genetisk relevans, og andre typer af helbredsrelaterede oplysninger af betydning for risikovurdering i graviditeten. Fremgangsmåden har på den baggrund ikke været udsat for en mere indgående kritisk belysning, som ville være anvendt på mere klart instrumentelle metoder.

En test som antages at adskille en gruppe med øget risiko fra resten af de undersøgte behøver imidlertid ikke omfatte mere end en simpel forespørgsel, som f.eks. at spørge en kvinde om hendes alder, eller spørge om en person har nære slægtninge med sygdom.³³ Den kendsgerning, at indhentelse af information beror på en proces som er mindre indgribende end f.eks. en blodprøve, kan ikke tillægges betydning for en principiel vurdering af fremgangsmåden. Screeningens potentielle konsekvenser for de undersøgte, og informationernes karakter, vil jo kunne være de samme, uanset ad hvilken vej informationerne opnås.

5.2.3.RELATION TIL PATIENTRETSTILLINGSLOVEN³⁴

Konsekvenserne af udvælgelsen i almen praksis vil i visse tilfælde kunne være, at en kvinde på grundlag af en screening, som hun ikke på informeret grundlag har samtykket i forinden, modtager information om en øget genetisk risiko, som

hun muligvis ikke ville have ønsket at kende, såfremt hun havde fået lejlighed til at overveje dette. Det er på den baggrund forståeligt, såfremt nogle kvinder efterfølgende kan opfatte sig som ”rekrutteret” til et fosterdiagnostisk tilbud, de ikke har nærmere forhåndskendskab til, og hvis konsekvenser de ikke på forhånd kunne overskue. Derfor rejser fremgangsmåden et problem i forhold til patientretstillingslovens §7, stk.2 (retten til ikke at vide), samt i forhold til §6 (informeret samtykke). Patientretstillingsloven var ikke trådt i kraft, da de nugældende retningslinjer blev fastlagt.

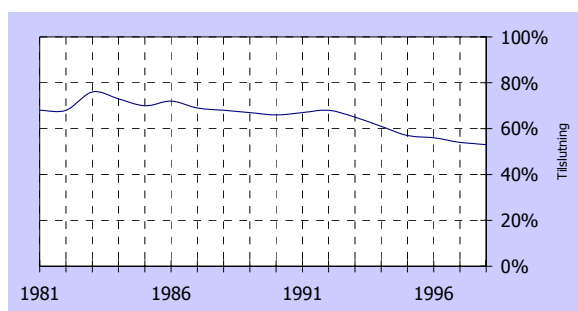
I forhold til en kvinde, som *ikke* opfylder mindst ét af screeningskriterierne, kan der ligeledes være et problem. Hun modtager i så fald ikke information om genetiske risici eller om undersøgelsesmulighederne, ej heller om, at der faktisk er foregået en screening, eller om, hvor pålidelig screeningen er. Det er derfor et spørgsmål, om hendes retsstilling er fuldt ud tilgodeset i forhold til lovens §7, stk.1, jf. stk. 3-4 (retten til at vide).

5.2.4.RELATION TIL ØVRIGE SVANGREOMSORG

Arbejdsgruppen har overvejet, om der ud fra en analogi til svangreomsorgens øvrige praksis kunne være hensyn, som er modstående i forhold til de ovennævnte. Et formodet (præsumptivt) samtykke er nemlig ikke specielt for den primære genetiske risikovurdering ved 1. lægeundersøgelse eller senere, men kendetegner også øvrige aspekter af svangreomsorgen i primærsektoren, herunder screeningsrelaterede.

³³ Wald N, Cuckle H. Reporting the assessment of screening and diagnostic tests. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:389-96.

³⁴ [Uddrag af Lov om Patienters Retsstilling \(bilag 3, DER 1999\).](#)



Figur 5—1. Andel af kvinder ≥ 35 år, som accepterede invasiv diagnostik, fordelt efter år. En sikker forklaring af det mærkbare fald i tilslutning, særligt i sidste halvdel af 1990'erne, kendes ikke. Det er muligt, at debat om fosterdiagnostik/risiko, samt øget anvendelse af andre undersøgelser (f.eks. misdannelsesscanning, triplettest o.a.) har været medvirkende årsager

Generelt bygger svangreomsorgen på *screening*. Man screener f.eks. den gravide for bækkenmål over eller under bestemte værdier, for højt blodtryk, overvægt, blodmangel, rhesustype og rhesusantistoffer, bakterier, æggehvideproteiner eller sukker i urinen, mv. I det store og hele tages den gravides samtykke hertil for stiltiende givet, i og med at kvindens henvendelse i svangreomsorgens regi ses som udtryk for, at hun ønsker at opnå disse ydelser. Formålet med aktiviteterne er at øge sikkerheden for *såvel* den gravide, *som* fostret. De risici, som identificeres, søges begrænset ved aflastning, diæt, medicinsk behandling, eller iværksættelse af et særligt fødselsberedskab. Det samlede perspektiv er dermed altovervejende et omsorgsperspektiv i forhold til dem begge. Det er dermed kvindens ønske om, at graviditeten og fødslen må få det bedst mulige forløb, og at fostret beskyttes bedst muligt, *som tages for givet*, i og med at hun henvender sig i svangreomsorgen, og efter arbejdsgruppens opfattelse er dette fuldt berettiget.

Den prænatale genetiske risikovurderings perspektiv er derimod dobbelt – selv om perspektivet også omfatter behandlingsmuligheder (omsorgsperspektiver), kan det i sidste ende også indebære at abortproblematikken rejses – et sorgperspektiv. Dette er en væsentlig forskel i forhold til den ”almindelige” svangreomsorg. Kvindens ønske om at blive involveret i et sådant perspektiv kan *ikke tages for givet*. Hendes henvendelse i svangreomsorgens regi bør dermed næppe automatisk kunne tages som udtryk for, at hun stiltiende samtykker i en genetisk screening.

5.2.5. RELATION TIL GRAVIDITETEN SOM EN ”NORMAL FORETEELSE”

I følge Vejledningen fra 1994 skal tilrettelæggelsen af det prænatale tilbud bl.a. ses i lyset af, at graviditet er en ”normal foreteelse for langt flertallet af kvinder”. I den etiske debat af spørgsmålet har nogle også peget på hensynet til at undgå ”unødigt sygeliggørelse” af graviditeten ved tilrettelæggelsen af fosterdiagnostikken.³⁵ Disse hensyn har været en medvirkende begrundelse for opretholdelse af screeningen ved 1. lægekonsultation, herunder særligt for, at gravide, som ikke opfylder et myndighedsfastsat risikokriterium, ikke tilbydes information om risici og undersøgelsesmuligheder.

Fra et formelt synspunkt kan undladelse af at informere en kvinde, som ikke opfylder et af de fastsatte risikokriterier, dog sammenlignes med ikke at informere om muligheden for *falsk negativ udfald* af den screening, der rent faktisk foretages. Synspunktet harmonerer derfor fra dette synspunkt ikke med de betingelser, der sædvanligt, ikke mindst i den etiske debat, stilles til screening.

Fra et *pragmatisk synspunkt* kunne man alligevel anse fremgangsmåden for rimelig, hvis der rent faktisk ikke *var* en risiko blandt de kvinder, som ikke opfylder risikokriterierne, det vil sige hvis udvælgelsen hos den praktiserende læge gav en meget sikker adskillelse mellem *høj* og *lav* risiko. Dette er imidlertid ikke tilfældet. Arbejdsgruppen har i *kapitel 6-8, side 61-124*, nærmere vurderet den prædiktive værdi af de anvendte kriterier. Heraf kan bl.a. konkluderes, at den prædiktive værdi af at *opfylde* et af disse kriterier i nogle tilfælde er høj (f.eks. forekomst af en arvelig sygdom i nærmeste familie), i andre tilfælde lav (f.eks. alderskriteriet). Den prædiktive værdi af *ikke at opfylde* et af kriterierne er generelt meget begrænset. Rent praktisk betyder disse ting, at mange af de kvinder, som man mener at undgå at ængste, har en høj risiko f.eks. for Down syndrom (som kan påvises med sikrere tests end alderskriteriet). Og mange af de kvinder, som man udvælger (ængster), har faktisk ikke en høj risiko f.eks. for Down syndrom (og vil ikke teste positivt i sikrere tests end alderskriteriet). Dette gør det særligt problematisk at foretage en *udvæl-*

³⁵ [Det Etiske Råd. Debatoplæg om fosterdiagnostik - Kapitel 3. - Rutineundersøgelser](#)

gelse, som kvinden ikke selvstændigt tager stilling til.³⁵ Problemerne kunne løses ved at anvende mere pålidelige metoder til risikovurdering, og gøre anvendelse heraf betinget af kvindens informerede valg.

5.3.SCREENINGTESTS OG INFORMERET VALG

Screening – såvel i prænalt regi, som i andre sammenhæng – er et væsentligt og kontroversielt tema i samfundsdebatten. To betingelser skal være opfyldt, for at man kan karakterisere en undersøgelse som screening i den forstand, samfundsdebatten vedrører³⁶. Den ene betingelse er, at undersøgelsen skal tilbydes på en *generel* indikation (f.eks. *alle gravide*, eller *alle gravide over 35 år*). Den anden betingelse er, at den anvendte test i undersøgelsen skal være en *screeningtest*. Screeningtests kan også anvendes i mange andre sammenhæng, idet det ikke er testen som sådan, men dens anvendelse *på en generel indikation i en på forhånd udvalgt gruppe*, der karakteriserer screening. Da det sidstnævnte forhold kan give anledning til betydelige misforståelser, forklares de forskellige mulige anvendelser af screeningtests i det følgende.

5.3.1.SCREENINGTESTS OG DERES ANVENDELSER VED SCREENING OG IKKE-SCREENING

En *screeningsproces* sammenlignes ofte med, at man sorterer ærter i to bunker, således at ærterne i den ene bunke er *over* en vis størrelse, og ærterne i den anden bunke er *under* denne størrelse. Dette kan gøres med en sigte eller et filter med en passende valgt hulstørrelse, og ærterne sorteres nu efter hvilke af dem, der passerer igennem sigten, og hvilke der ikke gør. De ærter, som bliver tilbage i sigten, er større end tærskelværdien; de ”repræsenterer de mennesker som undersøgelsen har ”fanget”, og som derfor enten er syge eller er i risiko for at blive syge af den sygdom, der screenes for [...]. De (måske) syge tilbyder man yderligere undersøgelser og eventuelt behandling”³⁷.

³⁵ Andre eksempler end Down syndrom kunne anføres, eksempelvis cystisk fibrose o.a. eksempler på skjult arv.

³⁶ En række andre betingelser skal være opfyldt, for at man rent faktisk vil iværksætte en screening. Jf. eksempelvis WHO-kriterierne (kapitel 4).

³⁷ Det Ethiske råd 1999. Screening;8.

Fagfolk anvender ofte det udtryk, at filtreringen *screenes* (skelner) mellem ærter under og over en bestemt størrelse. Af denne grund kaldes filtreringen også for en screeningsproces, og selve det anvendte filter svarer til, hvad der forstås ved en *screeningtest*.³⁸ Det, der kendetegner en screeningtest er, at den kan sortere i forhold til en bestemt tærskelværdi, som det undersøgte emne enten ligger *over* eller *under*. Den giver ét svar blandt to svarmuligheder. Hvis ærterne i stedet var blevet sorteret med en anden metode i en lang række efter stigende størrelse, ville det ikke have været en screeningtest, men en såkaldt kvantitativ sortering.

Screeningtests anvendes mange steder i sundhedsvæsnets hverdag, som grundlag for det, der bredt kaldes *udredning og diagnostik i enkelttilfælde*. Hvis en person f.eks. henvender sig hos den praktiserende læge pga. længerevarende træthed, vil lægen antageligt måle blodprocenten for at afgøre, om den er *normal* eller *ikke normal*³⁹. Hvis der f.eks. er blodmangel vil der være en vis mistanke om sygdom som årsag til trætheden, og der vil så blive iværksat yderligere undersøgelser for at bekræfte eller udelukke en sådan sygdom. Denne anvendelse af en screeningtest på konkret indikation kaldes sædvanligvis *ikke* for en screening, men for en indikationsundersøgelse. Hvis derimod personen var blevet undersøgt som følge af, at undersøgelsen blev tilbudt årligt til alle danskere, eller et udsnit heraf, ville der være tale om en *populationsundersøgelse*, dvs screening i den betydning dette ord tillægges såvel i officielle definitioner af screening, som i samfundsdebatten.

³⁸ En screeningtest er med en mere teknisk betegnelse en binær rangskaletest.

³⁹ Lægen sammenholder den målte blodprocent med det i systematiske undersøgelser fastlagte normalområde. Derved afgøres om den er *normal* eller *ikke normal*. Fordi personens blodprocent ligger uden for normalområdet, er det ikke sikkert han er syg. Der vil være en vis andel af såkaldt falskpositive resultater. Og fordi vedkommendes blodprocent er normal, er det ikke sikkert at vedkommende er rask. Der vil være en vis andel af såkaldt falsknegative resultater.

		Screeningtest	
		Diagnostisk test	Sandsynligheds test
Udførelse (design)	Populationsundersøgelse (kaldes screening)	A. Undersøgelse på <i>generel</i> /indikation (gruppe-tilhør)	B. Undersøgelse på <i>generel</i> /indikation (gruppe-tilhør)
	Indikationsundersøgelse (kaldes ikke screening)	C. Undersøgelse på <i>konkret</i> indikation (egne forhold)	D. Undersøgelse på <i>konkret</i> indikation (egne forhold)

Tabel 5—C. Forskellige anvendelser af en screeningstest i og uden for et screeningsregi (-program). Jf. også tabel 5-D).

Det man skal hæfte sig ved, er m.a.o., om det drejer sig om en undersøgelse på generel indikation af en *population* af ærter, hvor den enkelte ært blot indgår *qua medlemskab af gruppen af ærter*, eller om det drejer sig om, at *en enkelt ært* på en *konkret foranledning* (konkret indikation) passerer igennem sigten. I de to tilfælde anvendes *den samme screeningtest*, men kun i det ene tilfælde er der tale om screening i den betydning af ordet, samfundsdebatten vedrører, og som omfattes af formelle definitioner af screening (jf. Tabel 5—C, side 46).

5.3.2. POPULATIONSUNDERSØGELSER MED SCREENINGSTESTS

De ovennævnte betragtninger illustreres af de mere formelle definitioner af screening, som myndigheder herhjemme og i andre lande anvender. Sundhedsstyrelsen definerer således screening som en systematiseret *undersøgelse af hele befolkningen* eller af nærmere afgrænsede *udvalgte befolkningsgrupper*, idet der som regel vil være tale om, at aktiviteten finder sted i et *myndighedsregi* (sundhedsvæsenet).⁴⁰ Ved den systematiske undersøgelse kortlægges forekomsten af en bestemt egenskab, som f.eks. kan være en arvelig egenskab⁴¹. Ud fra samme grundopfattelse af screeningsbegrebet har Det Etske Råd i sin

redegørelse om screening især fremhævet, at screening *er en befolkningsundersøgelse af raske mennesker*, samt at det er *sundhedsmyndighederne, som tager initiativet* til undersøgelsen⁴². En række af disse aspekter kommer også til udtryk i den officielle engelske definition af screening som ”et offentligt sundhedstilbud, hvor medlemmer af en bestemt *befolkning eller befolkningsgruppe* [...] *stilles et spørgsmål eller tilbydes en undersøgelse* [...]”⁴³.

Alle disse definitioner henviser til en bestemt form for samfundsmæssig anvendelse af screeningstests, nemlig den anvendelse der - med et ord, som dækker både befolkninger og afgrænsede grupper i befolkningen - kaldes *populationsundersøgelser*. Det er, når screeningstesten anvendes i et sådant regi, at den kan rejse problemer i forhold til selvbestemmelsen.

5.3.3. SCREENING OG AUTONOMI

Årsagen til, at anvendelsen af en given test ikke anses for problematisk når den anvendes på konkret indikation, men anses for problematisk når den anvendes i en befolkningsundersøgelse (screening), skal søges i følgende.

Ved en befolkningsundersøgelse er indikationen for undersøgelse altid af *generel* karakter. Tilbuddet bestemmes af personens tilhørsforhold til en bestemt *gruppe* (f.eks. gravide kvinder), ikke af personens *konkrete forhold eller særlige livsomstændigheder*. Det samfundsmæssige formål, som er begrundelse for screeningens iværksættelse, bygger på en helhedsbetragtning, som uundgåeligt i et vist omfang tilsidesætter hensynet til nogle personers integritet eller autonomi (selvbestemmelse)⁴⁴. Ikke alle vil have gavn af programmet, og der kan være skadelige følger for nogle. For nogle som reelt ikke er afficeret, men som testen klassificerer som afficerede, vil programmet f.eks. kunne medføre bekymringer og måske overbehandling (konsekvens af falskpositive resultater). For andre, som reelt er afficeret, men som testen klassificerer som ikke-afficerede, vil screeningen kunne medføre en tryghedsfølelse, som forsinker intervention (konsekvens af falsknegative resultater).

⁴⁰ Sundhedsstyrelsen. Screening. Hvorfor – hvornår – hvordan. Serien Forebyggelse og hygiejne 1990;13:6, 41.

⁴¹ Sundhedsstyrelsen. Vejledning om prænatal genetisk information, rådgivning og undersøgelse. 1994;58.

⁴² Det Etske Råd. Screening. 1993;7-8.

⁴³ [Second Report of the UK National Screening Committee](#)

⁴⁴ Sundhedsstyrelsen 1990: Screening;9,40-49.

Hvis screeningsprogrammet fungerer efter sin hensigt vil der dog *set under ét* være en nettogevinst for de undersøgte, hvilket er afgørende for den samfundsmæssige accept. Denne nettogevinst vil være desto større, jo større tilslutning screeningsprogrammet kan opnå. Høj tilslutning er derfor en betingelse for at maksimere den samlede gavn af screeningsprogrammet – ”alle ærter må nødvendigvis ned i sigten”⁴⁵. For at opnå denne høje tilslutning har screeningsprogrammer traditionelt ofte haft inviterende eller opfordrende karakter, med en understregning af de forventede generelle gavnperspektiver af indsatsen.

”Hovedbestræbelsen [...] har været at understrege screeningens gavnperspektiver og opnå høj tilslutning, fordi de uønskede virkninger vurderedes som uvæsentlige i forhold til de gavnlige virkninger.”⁴⁶

Informationen kan derfor betegnes som screeningsprogrammernes akilleshæl. WHO’s ti screeningskriterier omfatter ikke et krav om egentligt *informeret samtykke* i hvert enkelt tilfælde, men formulerer det langt mere beskedne krav, at screeningen skal være *acceptabel* for befolkningen (et krav, som det ville være meningsløst at stille, hvis et reelt informeret samtykke var en forudsætning).

Under disse forudsætninger er den enkelte, der indgår i et screeningsprogram, ikke blot et ”mål” for indsatsen, men også et ”middel” for opfyldelsen af det samfundsmæssige gavnformål. Ud fra et helhedssynspunkt accepteres dette som prisen for at opnå størst mulig fordel for det størst mulige antal gravide. Det er fra et nytteetisk synspunkt rimeligt, men fra et autonomi- og integritetssynspunkt er der et problem.

Blandt de to tidligere beskrevne paradigmer harmonerer det ene – forebyggelsesparadigmet – med sådanne screeningsprogrammer, mens der i forhold til det andet – selvbestemmelsesparadigmet – kan siges at være en indbygget spænding.

5.3.4.INDIKATIONSUNDERSØGELSER MED SCREENINGTESTS (IKKE SCREENING)

Der er som nævnt ingen *teknisk* forskel på de tests, der kan danne grundlag for et screeningsprogram, og de tests, som anvendes i sundheds-

væsnets regi, hvor en person selv henvender sig for at få belyst et helbredsmæssigt problem, som han eller hun bekymrer sig om.

Forskellen mellem screening og ikke-screening ligger m.a.o. ikke i selve undersøgelsens karakter, men i det grundlag (organisation, regi), hvorpå undersøgelsen iværksættes.

Hvis der foreligger en konkret henvendelse og et ønske fra en person om at belyse et bestemt helbredsproblem, og den iværksatte undersøgelse fra et sundhedsfagligt synspunkt er relevant for at afklare den rejste problemstilling, er der en konkret indikation (som fra et medicinsk synspunkt kan være stærkere eller svagere) for at udføre undersøgelsen. Undersøgelsen kan på dette grundlag ikke karakteriseres som en screeningsundersøgelse. Drejer det sig om en valideret test (og udføres undersøgelsen uden for et screeningsmæssigt regi) vil der som hovedregel ikke kunne opstå tvivl om, at den undersøgte har et centralt behov i overvejelsen. Den undersøgte er her alene et ”mål”, ikke et ”middel”.

5.3.5.INDIKATIONENS STYRKE

Hvor en undersøgelse er indiceret, fordi den må anses for *fagligt relevant* i lyset af patientens ønske og konkrete omstændigheder, og på baggrund af tilstrækkelig information om mulige fordele og ulemper ved undersøgelsen, vil der i nogle situationer alligevel kunne være tvivl om, hvorvidt indikationen kan anses for *tilstrækkelig stærk*, til at begrunde, at undersøgelsen udføres.

Et eksempel kunne være, at en 25-årig gravid ønskede at få udført invasiv diagnostik for at få størst mulig sikkerhed for, om fostret havde Down syndrom (jf. *tabel* Tabel 5—D, *eksempel C*). A priori er kvindens risiko ca. 1:1400 for dette, hvilket betyder, at sandsynligheden for, at hun vil føde et rask foster som følge af selve undersøgelsen, er 14 gange større end sandsynligheden for, at undersøgelsen ville påvise Down syndrom hos fostret.

Efter sin faglige forpligtelse til omhu (Lægeloven) måtte lægen i en sådan situation tilråde en *risikoundersøgelse* (f.eks. blodprøve suppleret med nakkefoldscanning (jf. f.eks. *Figur 5—4, side 55*), for at belyse kvindens handlegrundlag bedre.

⁴⁵ Det Ethiske Råd. Screening. 1999;8.

⁴⁶ [Second Report of the UK National Screening Committee;5](#)

		Testtype	
		Sikkerhed	Sandsynlighed
Undersøgelsen anvendes som en	Populationsundersøgelse	Eks. A : henvendelse til alle gravide, eller en forud afgrænset gruppe af gravide, med tilbud om at få udført invasiv fosterdiagnostik (AC, CVS), som kan afgøre om fostret har Down syndrom. Forud for indgrebet informeres om at der er en 1% risiko for fostret, og det understreges at undersøgelsen er helt frivillig for kvinden.	Eks. B : henvendelse til alle gravide, eller en forud afgrænset gruppe af gravide, med tilbud om at få udført en Triple test, som kan belyse risiko for, at fostret har Down syndrom. Tilbuddet gives således alene på grundlag af at kvinden er gravid. Der informeres om metodens fordele og ulemper frivilligheden understreges.
	Indikationsundersøgelse	Eks. C : en gravid kvinde henvender sig med ønske om at få sikkerhed for, om fostret har eller ikke har Down syndrom. Der informeres efter PRL regler herom. Informationen omfatter bl.a. hvad der i hendes tilfælde kan tale for og imod at gennemføre invasiv diagnostik, og alternativer hertil drøftes. Til slut træffer kvinden sin egen afgørelse.	Eks. D : en gravid kvinde henvender sig med ønske om at få sin risiko for at få et barn med Down syndrom belyst, for at kunne tage stilling til spm. om invasiv diagnostik. Lægen oplyser bl.a. at en undersøgelse af risiko ikke kan udelukke eller påvise DS, men give en sandsynlighed. Mulige konsekvenser, bl.a. abortperspektivet, drøftes. Til slut træffer kvinden sin egen afgørelse.

Tabel 5—D. Nogle eksempler på anvendelser af screeningtests i og udenfor et screeningsregi (jf. tabel 5-C)
A=Diagnostik (screening); B=Risiko-undersøgelse (screening); C=Diagnostik (ikke screening); D=Risikoundersøgelse (ikke screening).

Da en sådan undersøgelse ikke kategorisk kan udelukke Down syndrom, er det dog fortsat principielt tænkeligt, at kvinden også efter dens udførelse kunne vælge at fastholde sit ønske, og selv såfremt risikoundersøgelsen evt. måtte have vist odds af størrelsesorden 1:5000. Ud fra selvbestemmelsesprincippet kan der næppe være tvivl om, at når alle modstående hensyn er vendt i en dialog med lægen, når de fornødne forundersøgelser er udført, og en samvittighedsfuld

rådgivning er givet, har kvinden til syvende og sidst – medmindre lovhjemlede bestemmelser tillader andet – det afgørende ord i spørgsmålet om, hvornår en risiko er *høj nok* til at begrunde udførelse af en undersøgelse, hvis *faglige* relevans ikke kan betvivles efter omstændighederne, og hvis relevans *for kvinden* kun kan bedømmes af hende selv.

Dette er imidlertid ikke uden videre ensbetydende med, at kvindens ønske altid under sådanne omstændigheder ville skulle efterkommes, idet der ud fra *andre hensyn* kunne tænkes fastsat *begrænsninger* i lægens handlefrihed. Grundlaget herfor kunne i princippet være en lovbestemt afvejning af kvindens interesser over for fostrets i sådanne tænkte ekstreme situationer, eller myndighederne kunne vejlede om, at invasiv diagnostik som hovedregel ikke burde tilbydes, medmindre sandsynligheden for at påvise alvorlig sygdom oversteg en vis tærskel, som i givet fald måtte fastsættes af Sundhedsstyrelsen. Endelig kunne man i offentligt regi simpelthen fastlægge et serviceniveau, en grad af risikodækning, hvorefter sådanne undersøgelser kun blev tilbudt, såfremt risikoen oversteg en nærmere fastsat tærskel (hvilket den gravide på forhånd kunne informeres om).^{*} Uden sådanne præciseringer af retstilstanden eller af praksis ville det imidlertid ikke tilkomme lægen at afvise kvindens fastholdte ønske, såfremt det i det tænkte ekstreme tilfælde blev fastholdt på et informeret grundlag.

5.4.TESTS: SIKKERHED ELLER SANDSYNLIGHED

Ganske ofte forveksles forskellen mellem *screening* (populationsundersøgelse) og *ikke-screening* (undersøgelse på konkret indikation) med forskellen mellem at anvende *sandsynlighedsbaserede* screeningtests, og at anvende *diagnostiske* screeningtests. Eksempelvis karakteriseres prænatal screening som den proces der består i at identificere gravide med høj *risiko* for en nærmere bestemt tilstand. Den prænatale *diagnostik* fastslår derefter, om tilstanden foreligger eller ej. Den indledende screening er nødvendig, fordi invasiv undersøgelse indebærer en vis risiko for fostret. Screeningsens formål er m.a.o. at give information som kan danne grundlag for beslutnin-

^{*} Se herom nærmere i afsnit 5.7

gen om at udføre eller ikke udføre invasiv diagnostik.⁴⁷

Det er *forkert*, at screening ikke kan være diagnostisk. Hvis alle gravide, alene fordi de var gravide, blev foreslået (tilbudt) invasiv diagnostik (som det i princippet ansås for ønskeligt i betænkning 803 (1977)), ville der tale om være en regulær screening (populationsundersøgelse), ligesom der under samme forudsætning ville være tale om screening, hvis den foreslåede undersøgelse var en ultralydsscanning for at påvise misdannelser. Det er *også forkert*, at undersøgelser som påviser øget risiko i sig selv gør aktiviteten til en screening.

Derimod er det *rigtigt*, at sandsynlighedsbaserede tests må gå tidsmæssigt forud for diagnostiske tests – *uanset* om de anvendes i et screeningsregi, eller ej. Når først diagnosen er stillet, er der ikke behov for flere undersøgelser.

5.4.1. DIAGNOSTISKE TESTS

For at en undersøgelse kan karakteriseres som *diagnostisk*, må undersøgelsesresultatet (diagnosen) være så sikkert, at det kan danne grundlag for en beslutning om intervention, som i nogle tilfælde vil være provokeret abort. Kravet til en *fosterdiagnostisk* undersøgelse er derfor at falsk-positive undersøgelsesresultater så godt som ikke forekommer, idet en intervention på dette grundlag kan betyde *at et rask foster aborteres*. Kravet til en diagnostisk undersøgelse kan f.eks. indfris af cytogenetisk undersøgelse af fosterrepræsentative celler fra fostervand eller moderkagevæv, som er meget sikre undersøgelser. Eller af molekylærgenetiske undersøgelser for at påvise eller udelukke bestemte sygdomsanlæg (arveanlæg, gener) hos fostret, evt. påvise bærertilstand hos en voksen. Samt af påvisning ved ultralydundersøgelse af morfologisk velkarakteriserede større misdannelser eller kropslige udviklingsdefekter hos fostret.

INVASIV DIAGNOSTIK

Såfremt fostervandsundersøgelser og moderkageprøver var helt risikofrie undersøgelser, måtte de fra et rent fagligt synspunkt, og når der endvidere bortses fra de hermed forbundne økonomiske implikationer (omkostningstunge), pga. deres

store sikkerhed anbefales i alle tilfælde hvor en gravid bekymrer sig om kromosomfejl hos fostret, og ønsker dette afklaret.

Disse undersøgelser er imidlertid forbundet med en vis risiko for at et rask foster går til grunde og tabes efter undersøgelsen, hvilket ses hos omkring 1% af de undersøgte. Såfremt man ønsker at begrænse anvendelsen af disse undersøgelser mest muligt, er en eller anden form for forudgående undersøgelse, på grundlag af hvilken den gravide kan vurdere sin *risiko*, nødvendig. Dette er en vigtig begrundelse for at anvende de sandsynlighedsbaserede tests, som gennemgås i det følgende.

5.4.2. SANDSYNLIGHEDSBASEREDE TESTS (UNDERSØGELSER FOR RISIKO)

Sandsynlighedsbaserede tests skal, som en forudsætning for at anvendes, være meget lidt indgribende fra den gravides synspunkt, og fysisk helt ufarlige for den gravide og fostret. De skal også helst kunne indpasses i svangreomsorgens øvrige organisation, de skal være pålidelige, og de skal være driftsikre i rutinemæssig brug.

Ved en *sandsynlighedsbaseret test* eller en *risikoundersøgelse* forstår arbejdsgruppen en undersøgelse, som kan kvantitere en gravid kvindes risiko for at føde et barn med helt eller delvist genetisk betinget sygdom eller handicap, *uden dog* at kunne danne grundlag for beslutning om en irreversibel (uomgørlig) intervention (f.eks. abort). Det sidstnævnte kriterium adskiller prænatale genetiske risikoundersøgelser fra fosterdiagnostiske undersøgelser. Ved en kvantiteret risiko forstår arbejdsgruppen *odds* eller *sandsynlighed* for, at en bestemt uønsket hændelse indtræder på et givet tidspunkt eller inden for et nærmere defineret tidsinterval.⁴⁸ Eksempelvis *odds* for, at en igangværende graviditet vil ende med fødsel af et svært mentalt handicappet eller sygt barn.

Arbejdsgruppens definition af prænatale genetiske risikoundersøgelser omfatter et bredt spektrum af forskellige fremgangsmåder, bl.a.: kvantitering af risiko på grundlag af oplysninger fremkommet ved *simpel udspørgen om familiære fortilfælde*; kvantitering af risiko på grundlag af

⁴⁷ [Cuckle H. Learning about intellectual disabilities and health: Screening differs from diagnosis.](#)

⁴⁸ Odds og sandsynlighed kan også anvendes hvor det drejer sig om en *ønsket hændelse*. Man taler i så fald ikke om risiko, men om chance.

oplysning om alder; kvantitering af risiko på grundlag af måling af *biokemiske eller biofysiske risikomarkører* (blodprøve, ultralyd); eller kvantitering af risiko på grundlag af *genetisk anlægssbærerdiagnostik* i et par, hvor kvinden er gravid. Risiko kan vedrøre klassiske arvelige sygdomme, kromosomforandringer (der som hovedregel ikke er arvelige), eller misdannelser beroende på et mere komplekst samspil mellem genetiske og andre faktorer.

Risikoundersøgelser er m.a.o. ikke noget nyt, men har en central og historisk rodfæstet stilling i det prænatale tilbud. Som det vil fremgå af *kapitel 6, side 61-84*, er en række nye metoder i de sidste 10-15 år udviklet som alternativer til alderskriteriet. Dette skaber debat, men også for disse tests vedkommende må det understreges, at det drejer sig om tests, der *kan anvendes såvel indenfor som uden for et screeningsregi*.

INFORMATION OM EN SANDSYNLIGHEDSTEST FØR TESTEN EVT. VÆLGES

Erfaringen viser, at der hersker uklarhed om, hvorledes man skal informere om en sandsynlighedsbaseret test. En del af forklaringen på denne uklarhed kan være, at man overkomplicerer informationen i et forsøg på selv at forstå, samt derpå at forklare og oversætte de tekniske og videnskabelige begreber, som anvendes ved konstruktionen og evalueringen af sådanne tests. Dette tekniske analyseapparat blev oprindeligt udviklet for at kunne kvalitetsvurdere *diagnostiske* tests, men er ligeledes anvendeligt ved en analyse af sandsynlighedsbaserede tests effektivitet og prædiktive værdi. Det drejer sig eksempelvis om *detektionsrate* (DR), *falskpositiv rate* (FPR) og *falsknegativ rate* (FNR), samt den undersøgte persons *odds* for at være afficeret givet et positivt, respektive et negativt testresultat (OAPR, OANR).

Betegnelser som *falsk positive* svar og *falsk negative* er intuitivt meningsfulde i forhold til en diagnostisk test. Jo højere andelen af falsk positive og falsk negative svar er, jo mere *upålidelig* er den diagnostiske test.

Hvis lægen ved sin information om en *sandsynlighedsbaseret* test, hvor risikoen udtrykkes som odds, forsøger at forklare dens betydning ved hjælp af de samme begreber, kan dette utilsigtet give kvinden indtryk af, at det han er i færd med at foreslå hende, er en *upålidelig risikovurdering*. Begrebet om en *sand* risiko (odds) harmonerer

ikke intuitivt med begreber som *falsk* positive og *falsk* negative undersøgelses resultater. Ikke desto mindre fremhæves det ofte som et krav, at disse begreber skal anvendes. I Det Ethiske Råds redegørelse om screening (1999) lægges eksempelvis stor vægt på at lægen skal omtale ”falske svar”, ”falske undersøgelsesresultater”, eller ”falske undersøgelsessvar”.⁴⁹

En sandsynlighedsbaseret test, som udtrykkes ved odds, stiller ikke en diagnoseendelige udelukker den. *Risikoberegningen* fremkommer bl.a. ved at indregne de *diagnostisk set* falskpositive og *diagnostisk set* falsknegative størrelser ved fastlæggelsen af odds, og *det er denne risiko som den undersøgte skal informeres om*. Testen er ikke en upålidelig og usikker diagnostisk test, men (hvis den efter videnskabelig validering og afprøvning lever op hertil) en *pålidelig og sikker risikovurdering* – det bør man huske at informere kvinden om.

I dagliglivet er de fleste mennesker godt i stand til at holde rede på forskellen mellem *sikkerhed* (diagnose) og *sandsynlighed* (risiko). Et velment råd om at undgå at gå over stærkt trafikerede veje uden for de opmærkede fodgængerovergange forveksles ikke med et upålideligt udsagn om, at man uundgåeligt vil blive kørt over, hvis man krydser vejen direkte. Det opfattes som det, det er – en pålidelig indikation af *øget risiko*. Heller ingen slutter af en sådan advarsel, at man ikke *kan* blive kørt over i en fodgængerovergang. Man forstår det uden besvær sådan, at brug af fodgængerovergange på stærkt trafikerede veje ned sætter risikoen for at blive kørt over.

Dette dagligdags eksempel kan også benyttes til at illustrere et andet ofte fremført synspunkt, nemlig at falskpositivraten angiver hvor mange der *unødigt undersøges*. Ud fra en sådan opfattelse måtte brug af fodgængerovergange på trafikerede veje i almindelighed skulle opfattes som unødvendig, under henvisning til at de fleste, som anvender dem, faktisk ikke bliver kørt ned. Synspunktet er dermed ikke korrekt. Om *unødvendige undersøgelser* ville der (forudsat at kvinden faktisk har ønsket en risikovurdering) kun være tale, såfremt der fandtes en anden test, som kunne give en tilsvarende eller bedre risiko-

⁴⁹ [Screening - en redegørelse - Kapitel 6: Resumé af Det Ethiske Råds anbefalinger](#). NB. Redegørelsen omhandler kun screeningsregi (populations-undersøgelser)

vurdering, for en lavere falskpositivrate. Det vil således i dag være korrekt at sige, at alderskriteriet medfører mange unødvendige invasive undersøgelser, fordi der er udviklet mere sikre alternativer (ex. triple test, nakkefoldtest, kombination af blodprøve og nakkefoldtest, mv.).

5.4.3.ODDS-BASEREDE RISICI

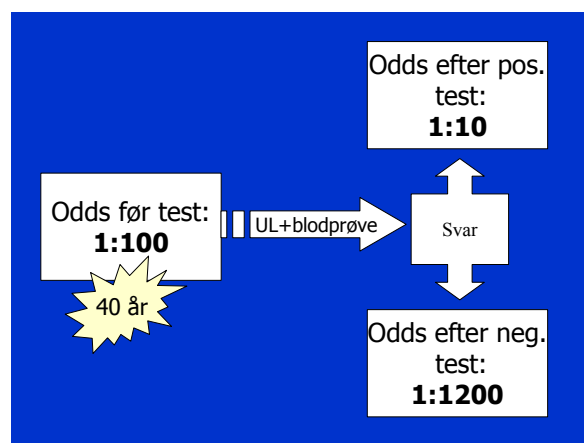
En anden vigtig forudsætning for at informere klart og forståeligt om sandsynlighedsbaserede tests er at anvende dem på en sådan måde at deres *screeningspotentiale*^{*} maksimeres. Herved forstås, at der skabes to mulige udfaldsrum (positiv, resp. negativ testresultat) gennem fastsættelse af en tærskelværdi (cut-off).⁵⁰ Det direkte beregnede risikotal vil så være *over* eller *under* tærsklen (fordelen herved kan sammenlignes med den fordel lægen opnår når han ser på, om blodprocenten er *inden for* eller *uden for* et normalområde). Derpå udregnes *hvad denne oplysning siger om risikoen for en kvinde på den undersøgte alder* (den aldersspecifikke risiko for kvinder med risiko over, respektive under tærsklerisikoen). Denne sidstnævnte lægges til grund for informationen (Figur 5—2-Figur 5—4, side 55 eksemplificerer dette, hvor den anvendte test er en kombination af blodprøve og nakkefoldmåling). En stor fordel ved denne fremgangsmåde er, at kvinden *på forhånd* kan informeres om, hvilke to valgalternativer testen vil kunne give.

Alternativet hertil er at basere informationen alene på det individuelt beregnede risikotal (odds). Man kan se dette som et spørgsmål om to mulige strategier for kvinden. I en *rationel beslutningsmodel* vil gevinst og tab kunne gå lige op, uanset hvilken af dem der sættes på. Men *i praksis* vil risikotal-strategien skabe flere mulige tvivlsituationer for kvinden, hvis udfald desuden vil kunne tendere til at øge falskpositivraten uden at øge detektionens væsentligt. Samlet set taber hun derfor ved at sætte på sidstnævnte strategi.

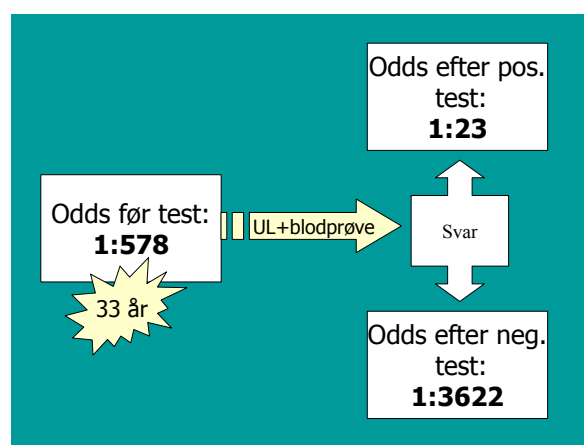
Det er dog op til kvinden, om hun ønsker at anvende den ene eller den anden af disse fremgangsmåder (jf. endvidere *kapitel 6.5*).

* Dette gælder uanset om testen anvendes i et screeningsregi, eller som en indikationsundersøgelse.

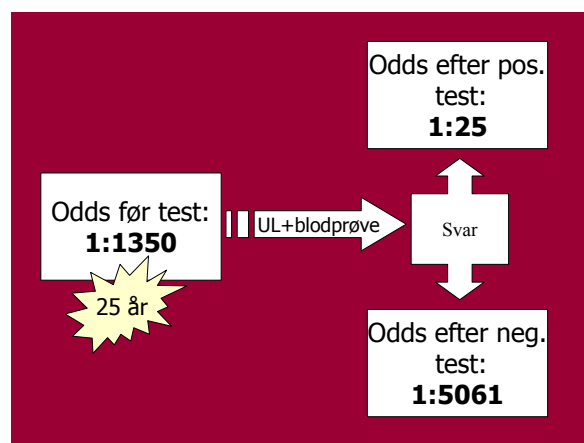
⁵⁰ Denne skal af være fastlagt på en sådan måde, at den optimerer den prædiktive værdi af testen, idet der tages højde for kvindens alder. Se herom *kapitel 6*.



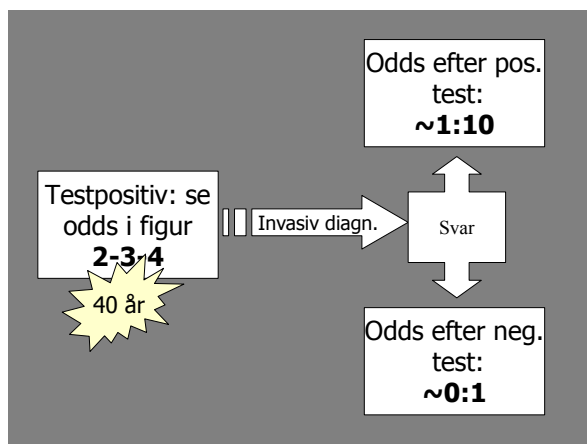
Figur 5—2. Prædiktiv værdi af positivt/negativt testresultat hos en 40-årig gravid (test: nakkefold + blodprøve, tærskel 1:250).



Figur 5—3. Prædiktiv værdi, jf. 5-2, kvinden 33 år.



Figur 5—4. Prædiktiv værdi, jf. 5-2, kvinden 25 år.



Figur 5—5. Kun invasiv diagnostik (moderkage- eller fostervandsprøve) kan give sikker påvisning eller udelukkelse af kromosomfejl.

EKSEMPEL PÅ INFORMATION

Det følgende eksempel kan illustrere ovennævnte generelle betragtning. Det vedrører en 40-årig gravid, som her forudsættes at have et vist kendskab til alderens betydning for at få et barn med Down syndrom. Lægen skal her både oplyse om aldersrisikoen størrelse i hendes tilfælde, og forklare hvorfor hun ikke bør beslutte sig for fosterdiagnostik alene på dette grundlag. Lægen kan f.eks. sige til den 40-årige gravide: "Hvis man ser på 40-årige gravide, viser erfaringen, at én ud af hver hundrede af disse får et barn med Down syndrom (1:100). Nærmere kan man ikke komme det, så længe man kun har alderen at gå efter." Såfremt den gravide på denne baggrund ønsker en afklaring, skal der redegøres for, at kun en moderkageprøve eller en fostervandsprøve (såkaldt *invasive* undersøgelser) kan give det endelige svar på, om fostret har Down syndrom. Men kvinden skal i den forbindelse også informeres om at sådanne undersøgelser i uheldigste fald kan medføre, at fostret tabes efter undersøgelsen, selv om det er rask. Risikoen herfor er ligeledes af størrelsesorden én ud af hver hundrede^ø. Her er det så på sin plads at gøre opmærksom på, at *aldersrisikoen ikke er det bedste grundlag at beslutte sig på*. Den stammer fra en tid, hvor man ikke kendte andre risikofaktorer. Lægen kan f.eks. sige til kvinden: "Måske er din risiko i vir-

keligheden langt fra så høj, som vi talte om. Alder er nemlig kun én af de ting, der er med til at påvirke risikoen. Selv om den peger "opad", er det muligt, at alle andre faktorer i dit tilfælde peger "nedad". En mere præcis vurdering af din risiko forudsætter, at det hele kommer med i vægtskålen. Det forudsætter i givet fald, at der skal tages en blodprøve, og at du bliver henvist til en scanning på X-sygehus."

Herved er man kommet til spørgsmålet om, hvad en sådan mere grundig risikovurdering kan tilføre kvindens beslutningsgrundlag. Med støtte i en tegning som den i Figur 5—2, side 55 viste, der også viser odds før testen (a priori risikoen når der alene ses på alder), kan lægen eksempelvis forklare dette på følgende måde:

"Resultaterne fra scanningen og blodprøven anvendes af lægerne til at udregne et såkaldt risikotal. Ud fra dette tal kan det så ses, om prøven er "positiv" eller "negativ".

Blandt dem, der får et "positivt" prøvesvar, ved man, at hver tiende får et barn med Down syndrom (1:10). Blandt dem der får et "negativt" prøvesvar ved man, at under én ud af tusinde får et barn med Down syndrom – mere præcist én ud af tolvhundrede (1:1200).

Undersøgelsen giver dig enten det ene eller det andet af disse to svar. Tænkt over, om et af disse to svar ville kunne hjælpe dig til at beslutte, om du ønsker en moderkage- eller fostervandsprøve".

Den gravide vil, som *figurerne* illustrerer det, altid – uanset om der er positivt eller negativt testsvar – blive informeret om en risiko (odds) for at føde et barn med Down syndrom, der er større end nul. Herved nedsættes sandsynligheden for, at kvinden fejlagtigt tror, at Down syndrom er påvist eller udelukket med testen. Kun invasiv diagnostik kan give sikkerhed herfor (Figur 5—5, side 56).

^ø Såfremt det af Sundhedsstyrelsen blev fastsat, at invasiv diagnostik som hovedregel ikke bør tilbydes uden relevant risikovurdering (markøranalyse), ville der her skulle gøres opmærksom på dette over for kvinden.

KVINDENS VÆGTNING AF ODDS

En styrke ved *odds* er, at de er objektive og værdifrie størrelser, hvorfor de i princippet er velegnede som udgangspunkt for en *neutral* (ikke-direktiv) information af den gravide. Flere udenlandske undersøgelser indikerer, at risiko udtrykt ved odds forstås bedre af den gravide end risiko udtrykt ved procentuelle sandsynligheder, og sprogligt beskrevne risici.⁵¹ Ikke alle gravide kan dog forventes at tillægge talmæssige udtryk (odds, sandsynligheder) en konkret og anskuelig betydning, så de kan *vurderes*, dvs. rangordnes intuitivt – helst utvetydigt som en *høj* risiko, der alt andet lige kunne motivere videregående undersøgelser, eller utvetydigt som *lav* risiko, der alt andet lige kunne motivere at afstå herfra.⁵² Den intuitive rangordning af en risiko beror bl.a. på personlige værdier og livserfaring, ligesom *vægtningen* af risici influeres af den gravides hele livssituation. For en yngre kvinde i en sårbar livssituation, f.eks. et truet ægteskab, kan risikoen for at føde et barn med svært handicap eller sygdom i nogle tilfælde veje tungest, selv hvor hun på baggrund af risikoundersøgelse vurderer risikoen herfor som lille, og/eller som væsentligt mindre end odds for at miste et rask foster som en utilsigtet følge af invasiv prøvetagning; for en ældre 1. gangs gravid, som forgæves i mange år har ønsket sig et barn, kan risikoen for at miste fostret ved undersøgelsen derimod i nogle tilfælde veje tungest, selv hvor hun på baggrund af en risikoundersøgelse vurderer risikoen for at føde et barn med Down syndrom, som høj, og/eller som væsentligt større end risikoen for at miste et rask foster ved undersøgelsen.

5.5. DET INFORMEREDE VALG VED FØRSTE LÆGEBESØG

En direkte stillingtagen til det overordnede formål med fosterdiagnostik falder uden for arbejdsgruppens kompetence og kommissorium. Arbejdsgruppen har dog kunnet konstatere, at udviklingen set i et længere perspektiv har fjernet

sig fra det generelle forebyggelsesperspektiv, med en stigende vægtning af den gravides selvbestemmelse. Det første skridt hertil blev taget ved Sundhedsstyrelsens revision af formålet i 1994, dog således at principper og praksis i adskillige henseender opretholdtes.

Den styrkelse af patienters retsstilling, som blev gennemført med loven herom i 1998, peger frem mod, at kvindens autonomi og integritet mere konsekvent gøres til udgangspunkt for det prænatale tilbud i de kommende år. Arbejdsgruppen har derfor overvejet, hvorledes dette i praksis kunne ske.

Det grundlæggende *screeningselement* i den nuværende organisation er den udvælgelse til/fra et prænatale tilbud, som sker ved den gravides første henvendelse i almen praksis. En konsekvent vægtning af hensynet til den gravides selvbestemmelse er ikke forenelig med en uændret videreførelse af denne praksis. Endvidere harmonerer denne praksis formentlig ikke med kravene i patientretstillingsloven, idet hverken retten til at vide, eller retten til ikke at vide, konsekvent respekteres.

Respekt for en kvindes autonomi og integritet indebærer, at der tages udgangspunkt i, hvad den enkelte gravide på et tilstrækkeligt informeret grundlag anser for at være sin velovervejede interesse, og i, at kvinden tilkendegiver hvad *hun* ønsker skal gøres. Såfremt man vil tilgodese dette hensyn, kræves en væsentlig omlægning af systemet. På den ene side må der under den anførte forudsætning skabes mulighed for, at *enhver* gravid, som ønsker dette, kan få information om risici og undersøgelses muligheder. På den anden side må screeningselementerne i den nuværende organisation fjernes eller nedtones kraftigt, idet der som nævnt er en indbygget spænding mellem selvbestemmelse (konkret indikation), og screening (generel indikation). I princippet bør alle undersøgelser, såfremt kvindens selvbestemmesret lægges til grund, være indikationsundersøgelser, dvs. begrundet i den gravides konkrete forhold og ønske på et informeret grundlag.

Arbejdsgruppen har forestillet sig, at den nuværende udvælgelse af kvinder blev erstattet med en trinvist struktureret valgproces, hvor kvindens ønske afklares. Den generelle forskrift herfor finder arbejdsgruppen udtrykt i Sundhedsstyrelsens vejledning om information og samtykke:

⁵¹ [Marteau TM, Dormandy E. Facilitating informed choice in prenatal testing: how well are we doing? Am J Med Genet 2001;106\(3\):185-190 \(review\).](#)

⁵² En anden svaghed er, at betegnelserne positivt og negativt fund set med den gravides øjne er kontraintuitive. Hun må opfatte det omvendt. Interesse for kvindens tarv bør føre til, at der findes bedre udtryk end disse.

”Der er tale om en dialog, hvor patient og sundhedsperson udveksler oplysninger, stiller spørgsmål og opnår enighed [...] For at man kan tale om et gyldigt samtykke, kræver dette, at patienten er i stand til at overskue konsekvenserne på baggrund af den givne information”.⁵³

5.6. TRINVIS VALGPROCES I ALMEN PRAKSIS

Lægens første opgave vil være at respektere den gravides eventuelle tydeligt udtrykte holdning eller opfattelse til spørgsmålet om fosterdiagnostik, uanset hvad vej den går. Lægen skal på sin side informere den gravide om, hvorledes han eller hun har tolket sådanne tilkendegivelser.

5.6.1. ANDET TRIN: BASAL INFORMATION

Såfremt en kvinde ikke har tilkendegivet en bestemt opfattelse af spørgsmålet, består det næste trin i at afklare, om den gravide ønsker *at blive informeret om de fosterdiagnostiske muligheder*. Såfremt dette er tilfældet, skal lægen kunne samtale herom. Det vil bl.a. kræve, at lægen på et basalt niveau skal kunne informere om størrelsen af genetiske risici i graviditeten, om arten af disse, samt om de vigtigste diagnostiske metoder, der hen ad vejen kan komme på tale for at belyse sådanne forhold (oplysninger om familien, blodprøve eller ultralyd for at belyse risiko, undersøgelse for misdannelser, cytogenetisk diagnostik, molekylærbiologiske undersøgelser). Kvinden skal bl.a. informeres om at fosterdiagnostik ikke kan belyse alle forhold; om muligheden af uklare fund og gentagne undersøgelser; samt om risikoen ved invasive undersøgelser og muligheden af at begrænse denne risiko ved at anvende *risikovurdering*. Det er således nødvendigt, at lægen har et grundlæggende kendskab til metoderne herunder til principper for risikovurdering.

5.6.2. TREDJE TRIN: ØNSKE OM RISIKOVURDERING

Det tredje trin er afklaring af, om *kvinden ønsker en prænatal risikovurdering*. Herved opnås kvindens informerede stillingtagen og eksplicitte samtykke eller afslag til at gennemføre den vurdering af genetisk risiko, som i dag foregår som en uformel screening - med den væsentlige modi-

fikation, at alderskriteriet er erstattet af tidssvarende metoder til vurdering af risiko for Down syndrom (jf. *kapitel 6, side 61-84*). Spørgsmålet om information om disse metoder er allerede berørt i foregående afsnit. Disse nye metoder ser arbejdsgruppen dels som et værdifuldt bidrag til en gravid kvindes handlegrundlag, dels som nøglen til at opnå en markant begrænsning i antallet af invasive diagnostiske undersøgelser. De bør med de begrundelser der vil fremgå af *kapitel 6*, gøres til et centralt element i det prænatale tilbud, herunder i informationen til gravide, som ønsker at vide noget om dette tilbud.

5.6.3. FJERDE TRIN: IVÆRKSÆTTELSE

Det fjerde trin er, at iværksætte risikovurdering, subsidiært at henvise til anden instans i det omfang, kvinden har ønsket at dette skal ske.

DREJEBOG

Arbejdsgruppen har forestillet sig, at der i Sundhedsstyrelsens regi og i samarbejde med de berørte videnskabelige selskaber mv. blev udarbejdet en *drejebog* for det informerede valg, som kan føre intentionerne i en revideret vejledning ud i livet.

En *drejebog* skal være konkret, praktisk og handlingsorienteret, f.eks. opbygget omkring et eller flere *flowcharts*, som forankrer processen i en opklaring af kvindens behov og ønsker, sikrer at den tager de nødvendige hensyn (herunder samtykkeprocedurer), samt giver grundlaget for at informere om relevante undersøgelser i det omfang, kvinden ønsker dette. Den skal give anskuelige anvisninger på hvorledes der kan informeres om de vigtigste undersøgelsesmetoder, ligesom lægen af *drejebogen* skal kunne få et overblik over de risikofaktorer der evt. kan foreligge, herunder i familiehistorien. *Drejebogen* skal endelig give praktiske anvisninger vedrørende iværksættelse og henvisning, samt vedrørende supplerende informations- og rådgivningsressourcer - bl.a. adresser, telefonnumre, e-mailadresser, websites mv. Arbejdsgruppen har ved udarbejdelsen af nærværende rapport bl.a. haft for øje, at den skulle kunne fungere som redskab for udarbejdelse af en sådan *drejebog*.

⁵³ Sundhedsstyrelsen 1998. Vejledning om information og samtykke mv.

5.7. FORSKELLEN MELLEM INFORMERET VALG OG "FRIT VALG PÅ ALLE HYLDER"

Tilgodeses hensynet til kvindens selvbestemmelse stærkere, vil dette alt andet lige kunne føre til en samlet set større, og mere differentieret, efterspørgsel af ydelser end i dag. Den nuværende udvælgelse af kvinder efter bestemte myndighedsfastsatte kriterier repræsenterer en "efterspørgsel" som overvejende er fastsat af den offentlige *udbyder* selv, hvorimod efterspørgslen i et system baseret på informeret valg vil influeres mere af den gravide *bruger* af systemet. Der har på det fosterdiagnostiske område ikke været tradition for at informere om andre undersøgelsesmuligheder end dem, som rent faktisk blev tilbudt, hvortil kommer, at informationen kun har været givet til de kvinder, som faktisk fik et sådant tilbud. Dette kan have begrænset en brugerbestemt efterspørgsel, som vil synliggøres, hvis den gravide informeres i det omfang, hun ønsker at blive informeret om undersøgelsesmulighederne.

Patientretstillingsloven præciserer informationsforpligtelsens omfang og kravene til det informerede samtykke, men giver ikke patienten ret til at *forlange* bestemte diagnostiske eller behandlingsmæssige ydelser vederlagsfrit i offentligt regi. Der kan m.a.o. ikke (af denne lov) afledes bestemte krav til serviceniveau eller "risikodækning". Det er i princippet tænkeligt, at information til en kvinde efter de konkrete omstændigheder også i nogle tilfælde vil kunne omfatte information om, at en bestemt undersøgelse *ikke* tilbydes i det offentlige regi, men er tilgængelig uden for dette. Dette ville synliggøre evt. udbudsbegrænsninger, som i dag er uigennemskuelige for den gravide.

Udbudsbegrænsninger kunne være begrundet i krav til alvorlighed af det, der undersøges for, hensyn til hvor sjælden en tilstand er (størrelsen af den gravides *a priori* risiko), samt hensyn til økonomi (prioritering af ressourcer). Desuden kunne der tænkes fastsat særlige begrænsninger, eksempelvis krav til særlig risikovurdering som forudsætning for adgang til invasiv diagnostik, begrundet i hensynet til ikke at udsætte fostret for unødigt risiko. En kombination af alle de nævnte hensyn ville i praksis kunne være bestemmende

for, hvad man fra det offentliges side ville kunne anse for *et samfundsmæssigt forsvarligt tilbud, som giver lige adgang til ydelser i et omfang, som de gravide, der ønsker at benytte det prænatale tilbud, vil kunne føle sig trygge ved*. Såfremt der åbent informeres om rammer for et sådant tilbud, er sådanne begrænsninger ikke uforenelige med respekt for den gravides autonomi.

Alt andet lige, må en gravid kvinde antages at bekymre sig mindre for det *mere* sjældent forekommende end for det *mindre* sjældent forekommende. Som udgangspunkt for omtale af de niveauer, en "udbudspolitik" kunne orientere sig efter, kan Figur 5—6, side 60 anvendes.

Niveau 1. Som en meget restriktiv model kan man i teorien forestille sig, at den offentlige udbyder besluttede, at *risikoundersøgelser* alene kunne rekvireres af lægen (som gratis indikationsundersøgelser), hvis en kvindes *a priori* odds for det uønskede udfald var *mindst* 1:100 ($P=0,01$), samt at *fosterdiagnostiske* undersøgelser kun kunne rekvireres, hvis hendes *a priori* odds, subsidiært odds efter positiv test i en tilgængelig risikovurdering (OAPR) var *mindst* 1:10 ($P=0,1$). Dette ville føre til, at adgangen til gratis undersøgelse i offentligt regi blev endog mere begrænset end den (af rent tekniske grunde) var i 1970'erne. Da der – såfremt kvinden ønskede det – ville skulle *informeres om* de fagligt relevante undersøgelsesmuligheder i det omfang, dialogen med den gravide tilsagde dette (jf. patientretstillingsloven), samt om, at disse som hovedregel *ikke* kunne rekvireres i det offentlige regi, ville fastsættelse af mindstegrænser på dette niveau betyde, at langt de fleste gravide, som *ønskede* sig undersøgt, måtte henvende sig i privat regi (speciallægepraksis). Lovmæssigt ville dette sidstnævnte ikke være noget problem, idet den gravide i Danmark som i alle andre vestlige lande selv kan bestemme, hvilke undersøgelser hun for egen regning vil have udført. Det ville imidlertid kunne være problematisk ud fra et synspunkt om lige adgang, og et hensyn til generel brugertilfredshed.

Niveau 2. Såfremt det gratis udbud også omfattede næste underliggende trin på den logaritmiske skala i Figur 5—6, ville *risiko-undersøgelser* kunne blive tilbudt (som gratis indikationsundersøgelser), hvis *a priori* odds for det uønskede alvorlige udfald var *mindst* af størrelsesorden $\sim 1:1000$ ($P=0,001$), og *fosterdiagnostiske under-*

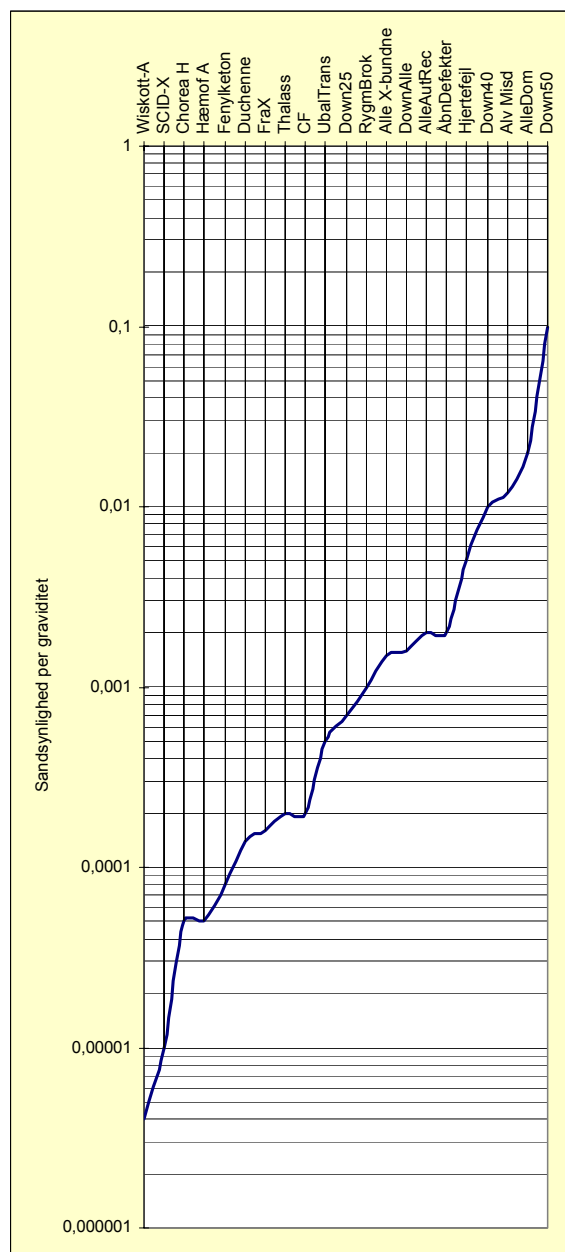
søgelse hvis *a priori* odds, subsidiært odds efter positiv test i en tilgængelig risikovurdering (OAPR), var *mindst* af størrelsesorden $\sim 1:100$ ($P=0,01$)^{*}. Denne model ville harmonere med, at (stort set) alle gravide, som ønskede det, kunne få en risikovurdering for Down syndrom, samt en ultralydundersøgelse for misdannelser. Anlægsbærerdagnostik ville derimod kun komme på tale (som gratis indikationsundersøgelse) hvis der var kendte fortilfælde i familien, nært slægtskab mellem forældrene, eller andre særlige risikoforøgende faktorer.[∞] På dette punkt ville der m.a.o. være en fastholdelse af *status quo*.

Niveau 3. Såfremt man tænkte sig at tærsklen lå ét trin lavere, ville risikoundersøgelser (som gratis indikationsundersøgelser) kunne være betinget af, at *a priori* odds var *mindst* af størrelsesorden $\sim 1:10.000$ ($P=0,0001$), mens grænsen for *fosterdiagnostiske undersøgelser* kunne tænkes fastholdt på uændret niveau i forhold til niveau 2 (odds $1:100$, $P=0,01$). De i praksis mest nærliggende konsekvenser ville her være, at en gravid efter konkret ønske (jf. informeret valg) kunne blive undersøgt for cystisk fibrose mutation, eller (med relevant indvandrerbaggrund) for hæmoglobinsygdom bl.a. thalassæmi, uanset om særlige risikoforøgende faktorer var tilstede.

Prisen for en undersøgelse for cystisk fibrose mutation er for øjeblikket stærkt faldende (f.eks. vil undersøgelse for delta F508 mutation i nær fremtid nærme sig 1 US \$), og det er derfor ikke urealistisk at forestille sig, at en evt. konstateret efterspørgsel af denne ydelse i løbet af nogle år ville kunne imødekommes for en meget begrænset merudgift. Omkostninger ved at belyse risiko for hæmoglobinsygdom er allerede i dag beskedne.

* Hvis en biologisk markørtest for Down syndrom (gr II-III, jf kapitel 6) er positiv ved et cut-off på $1:250$, vil denne betingelse altid være opfyldt (kvindens aldersspecifikke risiko, givet at testen er positiv, vil være større end $0,01$).

∞ Der ville behov for en selvstændig stillingtagen til ønske om anlægsbærer diagnostik ved recessive sygdomme hvor probanden ikke tilhører kernefamilien, og anlægsbærerdagnostik forudsætter mere omfattende familieundersøgelse med koblingsanalyser o.lign.



Figur 5—6. Hyppighed af alvorlig sygdom/handicap, eksemplificeret med udvalgte enkelt diagnoser og diagnostiske kategorier. Kun alvorlige tilstande er medtaget. NB: logaritmisk akse.

FORKLARING

Figuren anvendes f.eks. således: cystisk fibrose (CF) opses i øverste vandrette akse. Herfra følges ledelinjen ned til skæring med kurven. Den vandrette linje fra skæringspunktet følges ud til den venstre lodrette akse, hvor hyppighed af CF aflæses. Denne er angivet som absolut hyppighed P .

$P=0,1$ sv.t. odds $1:9$; $P=0,01$ sv.t. odds $\sim 1:100$ (1%).

$P=0,001$ sv.t. odds $\sim 1:1000$ (1 promille); $P=0,0001$ sv.t. odds $\sim 1:10.000$; $P=0,00001$ sv.t. odds $\sim 1:100.000$; $P=0,000001$ sv.t. odds $\sim 1:1.000.000$ (1 milliontedel).

Down50, -40, -25: refererer til kvindens alder.

6. RISIKO FOR KROMOSOMFEJL

6.1.SYGDOMME, SOM SKYLD- DES KROMOSOMFEJL

Ved kromosomfejl (kromosomafvigelser) forstås sædvanligvis afvigelser der er så store, at de kan iagttages i et almindeligt lysmikroskop. Man skelner mellem antalsfejl (numeriske), som er langt de hyppigste, og strukturfejl. Antalsfejl og strukturfejl kan involvere et af kønskromosomerne (X,Y) eller et af de andre kromosomer (såkaldte autosomer). Undersøgelse af børn har vist, at der kan findes en kromosomafvigelse hos knap 1%, men heraf er under halvdelen symptomgivende hos barnet, og kun hos godt en tredjedel drejer det sig om forandringer som de fleste ville karakterisere som alvorlige. Det er den sidstnævnte størrelse, sv.t. odds omkring 1:330, der som hovedregel vil være det rette udgangspunkt ved information til en gravid, som bekymrer sig for risikoen, og ønsker at vide noget om, hvor stor den er.^[54]

6.1.1.AUTOSOMALE ANTALSFEJL.

Den mest alvorlige, kvantitativt betydende gruppe af kromosomfejl udgøres af de såkaldte autosomale trisomier, hvor der er et overtalligt kromosom. Blandt disse udgøres 85% af et overtalligt kromosom nr 21 (Down syndrom), som med nuværende aldersfordeling blandt gravide findes hos ~1:700 levendefødte. De resterende trisomier skyldes især overtalligt kromosom 13 (Patau syndrom), eller 18 (Edward syndrom). Førstnævnte forekommer med en hyppighed på 1:6000 blandt fødte, sidstnævnte med en hyppighed på 1:12000. I begge tilfælde er risikoen korreleret med kvindens alder. Det drejer sig om så alvorlige tilstande, at længerevarende overlevelse efter fødslen kun sjældent ses.

DOWN SYNDROM

Det mest fremtrædende symptom ved Down syndrom er *mental retardering*, og Down syndrom er årsag til omkring en fjerdedel af alle tilfælde af sværere mental retardering hos børn. Intelligens

kvotienten ligger i området 20-85, det vil sige fra svær mental retardering i det ene yderpunkt til nederste grænseområde for det normale i det andet yderpunkt. De fleste vil intelligensmæssigt ligge i området 30-50 (se figur 6-1). Ca. halvdelen af børn med Down syndrom har medfødt hjertefejl. Nogle udvikler autoimmune sygdomme, syns- eller hørehandicap, samt leukæmi (tabel 6-A).^[55]

6.1.2.KØNSKROMOSOM-AFVIGELSE

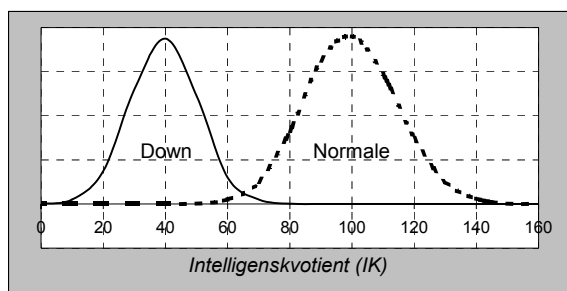
Kønskromosomafvigelser hører til de hyppigste kromosomafvigelser hos mennesket. Samlet optræder de hos omkring 1:500 levendefødte, men en væsentlig del af disse frembyder dog ingen eller blot beskedne fysiske eller mentale tegn herpå. Blandt eksempler på kønskromosomale antalsfejl er forekomst af et ekstra X-kromosom; eksempelvis hos drenge Klinefelter syndrom (47, XXY), eller hos piger Triple-X syndrom (47, XXX). Disse syndromer forekommer hver for sig med en hyppighed af ~1:2000 i fødselsårgangen. Med omtrent samme hyppighed ses et overtalligt Y-kromosom (47, XYY). Til forskel fra de oftest beskedne mentale og fysiske følger af disse antalsfejl (nogle af de fødte diagnosticeres blot rent tilfældigt) vil *flere* ekstra X-kromosomer ofte medføre svær mental retardering. Sådanne kønskromosomfejl er langt sjældnere end de øvrige nævnte.

TURNER SYNDROM (45, X)

Et manglende X- eller Y-kromosom forekommer med en hyppighed af ~1:5000 i fødselsårgangen (~1:2500 piger). De afficerede er piger, hvis æggestokke ikke udvikles til at danne ægceller eller østrogen. Pigerne går derfor ikke i pubertet, udvikler ikke sekundære kønskarakterer, får sjældent menstruation, og kan – med ganske få undtagelser – ikke blive gravide. Den vækstspurt, som normalt indtræder ved en piges pubertet, udebliver, og piger med Turner syndrom opnår derfor en lav sluthøjde (135-155 cm).

^[54] [Malcolm S \(ed.\) 2001. Clinical Molecular Genetics Society \(CMGS\). Clinical features of Down, Edward, Patau's, Turner, XXX and Klinefelter syndrome \(lecture notes\).](#)

^[55] [American Acad of Pediatrics. Health Supervision for Children With Down Syndrome. Pediatrics 2001;107\(2\): 442-49.](#)



Figur 6—1. Fordeling af IK blandt 21-årige med Down syndrom. Efter Noble 1998⁵⁶.

Parameter	Down syndrom
Levealder	20% var døde før 3-års alder, 40% af de overlevende havde væsentlige helbredsproblemer
Intelligens	Den gennemsnitlige mentale alder for 21-årige DS var 5 år (spredning 1-8 år). Halvdelen kunne læse. Halvdelen kunne simple taloperationer ekskl. division.
Medfødte anomalier	Over halvdelen havde mindst én større misdannelse, især medfødt hjertefejl og duodenal atresi.
Andre sygdomme	9% havde epilepsi (RR 10). 1,7% udviklede leukæmi (RR 43)
Dagligdag – elementære funktioner	Ca 1/3 af 21-årige behøvede hjælp til at spise, gå på toilettet, bade, klæde sig på.

Tabel 6—A. Erfaringer fra opfølgning til 21-års alderen af levendefødte med Down syndrom. Baseret på Noble 1998. RR=relativ risiko.

Ved fødslen ses ofte visse karakteristiske træk i form af kort evt.vingeformet hals, tøndeformet brystkasse, hævelse (ødem) af fod- og håndrygge, eller hudfolder i nakken. Der kan ses medfødt forsnævring af aorta (coarctatio) og nyremisdannelse.

Kvinder med Turner syndrom er normalt begavede, selv om der kan være indlæringsproblemer relateret til rumopfattelse, visuel-motorisk koordination, og matematik⁵⁷.

⁵⁶ Noble J. Natural history of Down's syndrome: a brief review for those involved in antenatal screening. J Med Screen 1998;5(4):172-177.

⁵⁷ American Acad of Pediatrics. Health Supervision for Children With Turner Syndrome. Pediatrics 1995;96(6):1166-1173.

Behandling med væksthormon indledt omkring ti-års alderen, og senere behandling med kønshormon, kan medføre at de sekundære køns karakterer udvikles, og at sluthøjden øges, men der kan dog ikke opnås normal sluthøjde. Kunstig befrugtning med ægdonation har muliggjort, at kvinder med Turner syndrom kan blive gravide og føde børn.

6.1.3. STRUKTURELLE KROMOSOMAFVIGELSER

Ved de *balancerede* translokationer er kromosommaterialet i sin helhed uændret, men der er en "bygningsfejl". Ved de *ubalancerede* translokationer er kromosommateriale helt mistet (deletion), eller noget er duplikeret. Der er således enten for lidt, eller for meget kromosommateriale til stede i cellen. Bærere af *balancerede* translokationer, som findes hos omkring 1/2%, er raske, men har en væsentligt øget risiko for til sin tid at få børn med en *ubalanceret* translokation, som forårsager sygdom. Ubalancerede translokationer ses hos 1:2000 levendefødte.

Balanceret translokation hos en kvinde eller hendes mand kan vise sig ved, at kvinden har svært ved at blive gravid, gentagne gange aborterer spontant, eller får et barn som er dødfødt eller misdannet. Disse problemer skyldes, at fostret/barnet har arvet translokationen i ubalanceret form.

6.2. VURDERING AF RISIKO FOR DOWN SYNDROM

Down syndrom udgør (sammen med de ved fødslen langt sjældnere trisomi 13,18) den mest alvorlige halvdel af de symptomgivende kromosomfejl.

6.2.1. FAMILIÆR FOREKOMST

Den simpleste risikoundersøgelse – næst efter at spørge en gravid kvinde om hendes alder – består i at opnå svar på nogle få spørgsmål vedrørende familiehistorien: om kvinden eller hendes ægtefælle/samlever har fået påvist en kromosomafvigelse, om én af dem tidligere har fået et barn med kromosomsygdom, om der i en tidligere graviditet er udført provokeret abort på grund af påviste kromosomforandringer hos fostret, eller om kvinden har haft tre eller flere spontane aborter. En sådan udspørgen forudsættes efter Sundhedsstyrelsens gældende vejledning gennemført i almen praksis ved systematisk udspørgen blandt

alle gravide. De nævnte spørgsmål kan belyse, om der i parret foreligger en *arvelig* disposition for kromosomsygdom – eksempelvis for Down syndrom. Selv om Down syndrom næsten aldrig er arveligt, er arverisikoen i de sjældne tilfælde, hvor disposition foreligger, meget høj (odds af størrelsesorden 1:6-1:10 (10-15%) hvis kvinden er bærer; odds mindre end 1:20 (<5%), hvis manden er bærer). Baggrunden herfor er en såkaldt translokation af arvemateriale, som i nogle tilfælde er *balanceret* (rask), men som ved videregivelse (arv) kan blive *ubalanceret* og dermed give Down syndrom hos fostret⁵⁸.

Når mistanke opstår, kan en kromosomundersøgelse hos forældrene afklare spørgsmålet om arverisiko, såfremt svaret ikke allerede kendes på baggrund af fosterdiagnostik i den tidligere graviditet, eller på baggrund af en kromosomundersøgelse hos parrets barn. I de tilfælde, hvor der påvises translokation eller anden arvelig kromosomforandring, er der indikation for invasiv fosterdiagnostik.

Erfaringen viser, at hvis man tidligere har fået et barn med Down syndrom, er risikoen for fødsel af Down syndrom i en efterfølgende graviditet - selv om der ikke er påvist afvigelse ved karyotypeundersøgelse hos forældrene - omkring 1%. Årsagen kan være en uerkendt gonademosaik hos den gravide eller hendes mand, eller andre uerkendte genetiske faktorer. Disse kvinder skal efter derfor efter de nuværende retningslinjer også henvises til invasiv diagnostik.

Da fostervandsundersøgelser blev indført i Danmark i 1970 var det først og fremmest med henblik på at foretage kromosomundersøgelse i "translokationsfamilier". Få år efter begyndte man dog også at undersøge kvinder i aldersgruppen fra 35 år og opefter⁵⁹. Der var således i disse år et indikationsskred, fra en oddsrisiko af størrelsesorden 1:<10, til en oddsrisiko af størrelsesorden 1:<350

6.2.2.DEN GRAVIDES ALDER

Sammenhængen mellem en gravid kvindes alder, og sandsynligheden for, at hun føder et barn med Down syndrom, er i den medicinske litteratur be-

skrevet første gang i 1933⁶⁰. Senere er aldersafhængighed også fundet ved andre autosomale antalsfejl, som er langt mere sjældne ved fødslen (trisomi-18 (Edward syndrom), trisomi-13 (Patau syndrom))^{*}. Kendskabet til aldersrisikoen kunne først udnyttes fra 1970, hvor invasiv fosterdiagnostik blev praktisk tilgængelig.

Aldersrisikoen kan beskrives i en matematisk formel, hvilket tillader at ekstrapolere beregningsmæssigt til forekomsten i aldersgrupper, hvor Down syndrom forekommer så sjældent, at hyppigheden ikke kan fastlægges nøjagtigt ved optælling i fødselsstatistikken⁶¹. På et sådant grundlag kan risikoen beskrives i en detaljeret tabel, som den viste i *kapitel 4, Tabel 4—A, side 37*. Af denne tabel kan bl.a. udledes, at for kvinder under 25 års alderen er fødselsprævalensen af Down syndrom omkring 1:1600. Risikoen stiger til omkring 1:1000 ($1:10^3$) for kvinder ved 30 års alderen, til omkring 1:100 ($1:10^2$) ved 40 års alderen, til omkring 1:10 ($1:10^1$) ved 50 års alderen.⁶² Dette viser at *alder er en vigtig risikofaktor for at føde et barn med Down syndrom*.

Tabellen over alderskorrelerede risici springer imidlertid ikke diskontinuert fra det ene yderpunkt til det andet, men fordeler sig over et bredt spektrum af mellemliggende værdier. Der er således ikke nogen entydig, biologisk bestemt tærskelrisiko eller "aldersgrænse"

ALDERSKRITERIET SOM SCREENINGSVARIABEL

Rent principielt kan anvendelse af en bestemt aldersgrænse (≥ 35 år), som bestemmer om der skal, eller ikke skal tilbydes invasiv fosterdiagnostik, karakteriseres som en screening af *hele* den gravide population, med alder som *screeningsvariabel*, og den aldersspecifikke risiko blandt kvinder, som er fyldt 35 år ved graviditetens indtræden (odds $\approx 1:350$), som *risikogrænse* (cut-

⁵⁸ [National Institute of Child Health and Human Development \(NICHD\) Facts About Down Syndrome](http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/factsheets/fs_downsyndrome.cfm)

⁵⁹ Mikkelsen M. Nord Med 1990; 105: 5-7.

⁶⁰ Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. J Genet 1933;27:219.

^{*} Alderen spiller også en rolle for Triple-X syndrom og til en vis grad Klinefelter syndrom, men ikke for Turner syndrom.

⁶¹ Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-402.

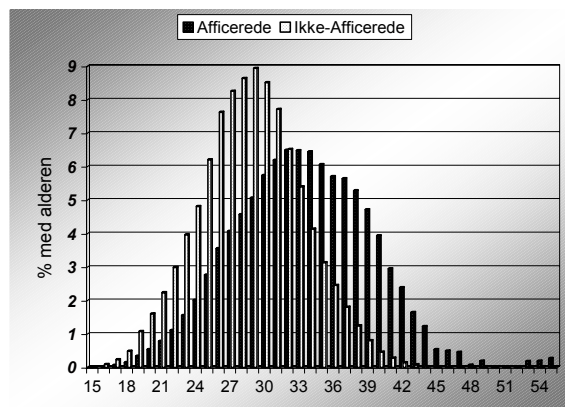
⁶² I forhold til disse tal er forekomsten blandt gravide i de første uger af svangerskabet fire gange højere, i uge 10-12 næsten 2 gange højere, og i uge 15-17 omkring 1,3 gange højere.

off). Det umiddelbare formål med denne screening – som med enhver anden screening - er at opnå bedst mulig adskillelse mellem afficerede (=gravide, som senere føder et barn med Down syndrom) og ikke-afficerede (=gravide, som senere ikke føder et barn med Down syndrom). Muligheden af en sådan adskillelse kan man få et indtryk af, ved at sammenligne aldersfordelingen blandt afficerede gravide, med aldersfordelingen blandt ikke-afficerede gravide (Figur 6—2, side 64). Ud fra kendskab til disse fordelinger, som oprindeligt er opnået ved systematiske undersøgelser i den gravide befolkning, kan man umiddelbart beregne to nøgleparametre for en test baseret på aldersgrænse: testens *detektionsrate* og testens *falskpositivrate*. Når disse størrelser er beregnet, og hyppigheden af Down syndrom blandt levendefødte (prævalensen) desuden kendes, kan den prædiktive værdi af at opfylde, respektive ikke opfylde alderskriteriet, efterfølgende beregnes.

ALDERSGRÆSENS DETEKTIONS RATE OG FALSKPOSITIV-RATE

I en gruppe gravide som er aldersmæssigt fordelt som i 1998, vil alderskriteriets detektionsrate være 37% og dets falskpositivrate være 10,6% (tabel 6-B). Omregnet til danske gravide 1998 (i alt 66170 gravide, som fødte) repræsenterer den beregnede falskpositivrate ca. 7000 gravide. Da andelen af falskpositive også bestemmer antallet af gravide, som tilbydes invasiv undersøgelse, og dermed indirekte det antal raske fostre, som utilsigtet vil tabes som følge af invasiv undersøgelse, bør falskpositivraten selvsagt være så lav, som muligt. De 7000 undersøgelser med falskpositivt undersøgelsesresultat kan forventes at medføre utilsigtet tab af 70 fostre *uden* Down syndrom, hvilket skal sammenholdes med, at der maksimalt med dette kriterium kan påvises 40 fostre *med* Down syndrom, som ville fødes i fravær af fosterdiagnostik⁶³.

⁶³ Såfremt alle vælger invasiv diagnostik på dette grundlag, vil der tabes 1,8 raske fostre for hver diagnose af et Down-foster, som kan forventes født hvis ingen intervention ($\approx 2:1$). Medregnes alle øvrige mulige "abortelevante" kromosomforandringer, herunder også kønskromosomanomalier, som herved ville kunne afdækkes som tilfældige fund, nærmer forholdet sig dog mod $\approx 1:1$. Medregnes endelig diagnose af sådanne fostre, som ville være spontant aborteret under alle omstændigheder, nærmer forholdet sig $\approx 1:2$.



Figur 6—2. Relativ aldersfordeling af gravide der ikke føder et barn med Down syndrom (ikke afficerede) og af gravide der føder et barn med Down syndrom (afficerede), i en population sv.t. danske gravide 1998.

Alder	Fundne i % af alle Down (DR)	Falskpositiv rate, % af alle gravide (FPR)	Odds for Down hvis ≥ 35 år (OAPR)	Odds for Down hvis < 35 år (OANR)
$\geq 34+3$	41.6	13.5	1:197	1:898
$\geq 35+0$	37.0	10.6	1:175	1:857
$\geq 36+6$	28.3	6.2	1:133	1:793

Tabel 6—B. Alderskriteriets effektivitet og prædiktive værdi. Detektionsrate, falskpositivrate og odds for at føde et barn med DS ved positivt, hhv negativt test-svar, fordelt efter forskellige aldersgrænser, bl.a. det officielle alderskriterium i DK. Beregnet for en population med aldersfordeling som danske gravide 1998.

Hertil kommer ulempen for de gravide, som for nogle vil have karakter af en psykisk belastning. Det store antal invasive undersøgelser repræsenterer også et stort afledet ressourceforbrug. En falskpositivrate på 10,6% er således af en række grunde utilfredsstillende, hvilket yderligere må ses i lyset af den ret beskedne detektionsrate (37%).

ALDERSKRITERIETS PRÆDIKTIVE VÆRDI: ODDS FOR DOWN SYNDROM HVIS OVER ALDERSGRÆNSE, RESPEKTIVE HVIS UNDER ALDERSGRÆNSE

Fra den gravides standpunkt er detektionsrate og falskpositivrate kun i indirekte forstand væsentlige, nemlig i det omfang de influerer på pålideligheden af testen, dvs. dens evne til at forudsige om hun *er*, eller *ikke er* afficeret (prædiktiv værdi af testen). To spørgsmål er her afgørende: det ene, hvor stor risiko hun har for at være afficeret, *hvis* der er positivt svar på testen (odds for at være afficeret ved positivt resultat (OAPR)). Det andet, hvor stor risiko hun har for at være affice-

ret, *trods* et negativt testresultat (odds for at være afficeret, selv om testen er negativ)⁶⁴. De beregnede odds fremgår ligesom detektionsrater og falskpositivrater af *Tabel 6—B, side 64*.

Ved at sammenligne med tabellen over de aldersspecifikke risici (odds) i *kapitel 4*, vil man kunne se, at en kvinde som hovedregel vil være langt bedre informeret på baggrund af kendskab til sine aldersspecifikke odds end på baggrund af kendskab til sine odds ved et positivt, respektive et negativt testsvar i ”alderstesten”. Det betyder, at alderskriteriet fra et prædictionssynspunkt ikke *screeener* tilstrækkeligt effektivt i en test med fast risikogrænse. Udfaldet af alders”testen” tilfører således ikke kvindens beslutningsgrundlag noget overhovedet. Set i forhold til hendes muligheder for at udøve sin *selvbestemmelsesret*, er den værdiløs. *Tabel 6—B* afspejler indirekte, at alderskriteriet alene kan tillægges (en ret begrænset) værdi ud fra et generelt *forebyggelsessynspunkt*.

EN STÆRK RISIKOFAKTOR, EN DÅRLIG SCREENINGS-VARIABLE

Alder er en stærk risikofaktor i forhold til Down syndrom, men en screeningstest med alder som eneste screeningsvariabel er ineffektiv især på grund af lav detektionsrate, høj falskpositivrate (tab af raske fostre), og utilstrækkelig prædiktiv styrke af et positivt testsvar.

Retrospektivt kan alderskriteriet ses som ét blandt flere historiske eksempler – eksempelvis kolesterolscreening for iskæmisk hjertesygdom i en uselekteret population – på, at en stærk risikofaktor ikke altid vil være en effektiv scree-

ningsvariabel.⁶⁵ At en stærk risikofaktor kan være en dårlig screeningvariabel kan forekomme kontraintuitivt. Paradokset skyldes at man ved betragtning af en risikofaktor som regel hæfter sig ved risikoen i hver ende af risikospektret. Herved ignorerer man midten af risikofordelingen. Når risikofaktoren derimod anvendes som variabel i en screeningstest, med en fast afskæring (risikogrænse), relateres odds ved et positivt resultat (OAPR) til *hele* populationen, hvilket omfatter risici såvel over som under den valgte risikogrænse. ”Formålet med screening er at identificere en gruppe med en høj risiko i forhold til *alle*”⁶⁶.

6.3. BIOLOGISKE MARKØRER FOR RISIKO

En kvindes alderskorrelerede risiko for at føde et barn med Down syndrom er i en vis forstand uafhængig af selve graviditeten som fænomen – man kan allerede før graviditetens indtræden informere om, at hun har denne risiko. Terningerne er blot endnu ikke kastet. Man betegner derfor også aldersrisikoen som *a priori* risikoen. Med graviditetens indtræden etableres et biologisk faktum. Terningerne er kastet. Fostret enten *har* eller *har ikke* Down syndrom, og forskellen mellem raske fostre og fostre med Down syndrom vil fra nu af kunne afspejle sig i visse principielt målelige biologiske forskelle.

6.3.1. BIOLOGISKE MARKØRER: BIOKEMISKE OG BIOFYSISKE

En række opdagelser de seneste 10-15 år har identificeret en række *biologiske risikomarkører*, bl.a. visse *proteiner og hormoner*, som kan måles i en blodprøve fra kvinden (biokemiske risikomarkører), samt visse *anatomiske variationer*, som kan måles ved en ultralydundersøgelse af fostret (biofysiske risikomarkører).

Det, som er fælles for de biokemiske og de biofysiske risikomarkører er, at de udviser variation såvel blandt afficerede, som ikke afficerede kvinder. *Gennemsnittet* af markørernes værdi, målt på et givet tidspunkt i graviditeten, vil imidlertid blandt *afficerede gravide* (gravide, der senere føder et barn med Down syndrom) afvige

⁶⁴ Fra et teoretisk synspunkt kunne man øge den prædiktive værdi ved at fastsætte aldersgrænsen højere, f.eks. ved 36½ år (jf tabel B). I praksis synes udviklingen dog at have bevæget sig i modsat retning, idet data indberettet til Dansk Cytogenetisk Centralregister indikerer, at praksis de fleste steder i landet er at tilbyde invasiv undersøgelse til kvinder som først fylder 35 år ved forventet *fødselstidspunkt*, hvor det officielle kriterium er at kvinden skal være fyldt 35 år allerede ved *graviditetens indtræden*. Det vil sige, at alderskravet reelt har forskubbet sig 9 måneder nedad i forhold til de officielle retningslinjer. Som det fremgår af tabellen, svækker dette yderligere den prædiktive værdi af et positivt testsvar, uden at forbedre den prædiktive værdi af et negativt testsvar væsentligt. Hertil kommer, at det øger falskpositiv-raten væsentligt (dermed også yderligere forøget tab af raske fostre efter invasiv prøvetagning), uden at give nogen markant forøgelse af detektionsraten.

⁶⁵ Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. Br Med J 1999;319:1562-65.

⁶⁶ Wald et al, *ibid.* (ref.11).

fra gennemsnittet blandt *ikke-afficerede gravide* (gravide, der ikke senere føder et barn med Down syndrom). Det har endvidere vist sig, at måleresultaterne såvel blandt afficerede, som blandt ikke-afficerede gravide, som hovedregel tilnærmer sig eller på en simpel måde kan omdannes til såkaldte normalfordelinger (klokkeformede fordelingskurver). Dette gør dem let tilgængelige for behandling i statistiske modeller og beregninger.

Kendskabet til de statistiske fordelinger må først opnås gennem systematiske undersøgelser blandt gravide. På baggrund heraf kan man fastlægge middelværdi og spredning i fordelingerne blandt afficerede, respektive ikke-afficerede.

6.3.2. PRINCIPPET I EN RISIKOBeregNING MED BIOLOGISKE RISIKOMARKØRER

TESTS MED ALDER + 1 MARKØR (UNIVARIAT).

Princippet ved anvendelse af en enkelt risikomarkør er det samme, hvad enten det drejer sig om en biokemisk markør (blodprøve), eller en biofysisk markør (ultralyd). Som eksempel kan betragtes en gravid, som hos sin praktiserende læge får taget en blodprøve ved 10 uger med henblik på en risikoundersøgelse for Down syndrom. Blodprøven sendes til Statens Serum Institut bl.a. med angivelse af den gravides gestationsalder på prøvetagningstidspunktet. Her undersøges prøven for indhold af risikomarkøren **M**. Man kender fra forudgående systematiske undersøgelser fordelingen af **M**-værdier ved denne gestationsalder hos dem, der føder børn med Down syndrom (afficerede graviditeter), og hos dem, der ikke føder børn med Down syndrom (ikke-afficerede graviditeter). Man har m.a.o. kendskab til to fordelinger for **M**, der i et vist omfang overlapper hinanden (*Figur 6—3, side 67*). Ved at sammenligne de to fordelinger ud for den værdi, der svarer til måleresultatet i kvindens blodprøve, kan det aflæses, hvor mange gange større (eller mindre) procentdelen af afficerede individer er end procentdelen af ikke-afficerede individer, *givet* den pågældende målte værdi af **M**. Dette er også illustreret i *Figur 6—3*.

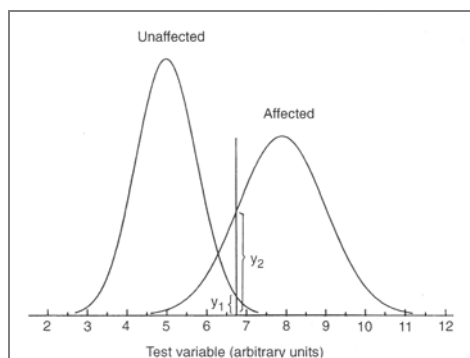
I praksis beregner man værdien v.h.j.a. en matematisk formel, der bygger på normalfordelingen og de kendte middelværdier og standardafvigelse i de to fordelinger. Den beregnede værdi kaldes *LR*-faktoren ($LR = \text{likelihood ratio}$). For at få kvindens aktuelle risiko, må man kende forekomsten af Down syndrom blandt kvinder med den pågældende kvindes alder (den alders-

den pågældende kvindes alder (den aldersspecifikke prævalens). Denne prævalens er identisk med kvindens aldersspecifikke risiko, som kan findes ved tabelopslag (*Tabel 4—A, side 37*). Ganger man den gravides aldersspecifikke baggrundsrisiko med *LR*-faktoren, har man den gravides korrigerede, såkaldt testspecifikke risiko (aldersrisiko $\times LR = \text{testspecifik risiko}$).

TESTS MED ALDER + FLERE MARKØRER (MULTIVARIAT)

Det er kendt fra sandsynlighedslærens grundlag, at hvis to udfald forekommer *uafhængigt* af hinanden, med hver sin sandsynlighed, kan man ved at "gange sandsynlighederne med hinanden" finde sandsynligheden for, at de begge vil forekomme. I et kast med to mønter er sandsynligheden for at begge vender samme side opad i ét kast, f.eks. lig med produktet af sandsynligheden for plat, respektive krone med hver af mønterne for sig. En *beslægtet tankegang* kan overføres på kontinuerede sandsynlighedsestimater af en uønsket begivenhed – f.eks. fødsel af et barn med Down syndrom. Ved at kombinere måleværdierne for et antal biologiske risikomarkører, som varierer *uafhængigt* af hinanden, kan der opnås en væsentlig forøgelse af detektionsraten for uændret falskpositivrate, en væsentlig formindskelse af falskpositivraten for uændret detektionsrate, eller en kombination heraf.

Beregningsprincipperne for en multivariat test er i princippet meget enkle. Hvis man tænker sig at risikomarkørerne **M**₁, **M**₂, **M**₃... varierer helt uden indbyrdes korrelation, er det blot et spørgsmål om at beregne deres *LR*-faktor hver for sig (se *afsnit 6.3.1, side 65*), og derpå gange dem med hinanden, for til slut at gange resultatet med kvindens aldersspecifikke risiko: $\text{aldersspecifik risiko} \times LR_1 \times LR_2 \times LR_3 \dots L_n = \text{testspecifik risiko}$.



Figur 6—3 Illustration af LR (likelihood ratio). Der ses tænkte relative frekvensfordelinger for en testvariabel (risikomarkør) i afficerede og ikke-afficerede graviditeter. LR-faktoren er forholdet mellem y_2 og y_1 ved den faktisk målte værdi af variabelen (efter Wald 2000).

Biokemiske markører (blod-prøve)	1.trimester	2.trimester
Alfa-føtoprotein (AFP)		+
Choriogonadotropin(hCG)	+	+
Inhibin A		+
Frit beta-hCG	+	+
Ukonj Østriol (uØ3)		+
Pregnancy-associated protein A (PAPP-A)	+	
BioBiofysiske markører (ultralydundersøgelse)	1.trimester	2.trimester
Fostrets nakkefold (translucens)	+	
Fostrets næseben (udvikling)	+	

Tabel 6—C .Eksempler på biologiske markører som kan anvendes for at kvantitere risiko for at føde et barn med Down syndrom, fordelt efter anvendelse i 1. trimester og/eller 2. trimester.

I praksis kan det være lidt mere indviklet. To eller flere markører vil nemlig i reglen ikke variere helt uafhængigt af hinanden. Der kan imidlertid tages højde for dette, når man først har bestemt graden af kovariation i systematiske undersøgelser.

LR-faktoren er en dimensionsløs størrelse – en ”fælles møntenhed”, baseret på værdier der er standardiseret i forhold til gestationsalderen (se 6.3.3) – og dermed ligesom sidstnævnte *uafhængig* af den omstændighed, at de forskellige markørers koncentration oftest måles i forskellige enhedssystemer.

6.3.3.BETYDNING AF AT KENDE DEN PRÆCISE GESTATIONSALDER.

Alle biologiske markørmålinger standardiseres til gestationsalder på måletidspunktet. Årsagen er, at *markørernes værdi ændrer sig hurtigt i svangerskabet* – ofte med væsentlige koncentrationsændringer fra dag til dag. Man udtrykker derfor altid en markørs koncentration som et multiplum af den ”gennemsnitlige” værdi (median) hos ikke-afficerede ved en given gestationsalder (multiples of the median, MOM). Fejl på bestemmelsen af gestationsalder vil øge standardafvigelsen (usikkerheden) på den standardiserede markørkoncentration - og dermed forøge usikkerheden på den beregnede risiko. Det er derfor vigtigt, at gestationsalderen bestemmes nøjagtigt.

BETYDNING FOR FALSKPOSITIVRATEN

Systematiske undersøgelser har vist, at bestemmelse af gestationsalder med ultralydbestemt isse-sæde mål (crown-rump length, CRL) eller – efter 12 uger – biparietaldiameter (BPD), samlet set er mere sikker end bestemmelse ved seneste menstruation^{69,70}. Erfaringerne fra biokemiske (serologiske) markørstudier indikerer, at med ultralydbestemt gestationsalder kan *falskpositivrate* halveres uden tab af detektion⁷¹. Betydningen af ultralydbestemt gestationsalder ved nakkefoldmåling i 1. trimester (CR-længde) er også dokumenteret⁷². Faldet i antal falskpositive indebærer en tilsvarende reduktion i antal invasive undersøgelser, og dermed også en tilsvarende reduktion af utilsigtet fostertab som følge af invasiv prøvetagning. Ved undersøgelser med risikomarkører bør der derfor obligatorisk ske bestemmelse af gestationsalderen med ultralydscanning

⁶⁷ Campbell S, Warsof SL, Little D, et al. Obstet Gynecol 1985;65:613-19.

⁶⁸ Waldenström U, Axelsson O, Nielsson SA. Obstet Gynecol 1990;76:336-38.

⁶⁹ Campbell S, Warsof SL, Little D, et al. Obstet Gynecol 1985;65:613-19.

⁷⁰ Waldenström U, Axelsson O, Nielsson SA. Obstet Gynecol 1990;76:336-38.

⁷¹ Wald NJ, Leck I. Antenatal and neonatal screening. O.U.P. 2000;94-96.

⁷² Nicolaides K, Sebire NJ, Snijders RS et al. Lancet 1996;347:906-7.

Dokumentation

6.3.4. VIDENSKABELIG DOKUMENTATION AF TESTS

BLODPRØVE I 2. TRIMESTER (TRIPLE-TEST, TRIPLETEST+1)

Tripletest, som er en biokemisk tre-markør undersøgelse i 2. trimester, repræsenterer det første store gennembrud for multivariate risikoundersøgelser for Down syndrom. Testen blev publiceret i 1988⁷³, og er i dag den standard for prænatal risikovurdering, som andre undersøgelser sammenlignes med⁷⁴. Den praktiske anvendelighed og metodens effektivitet er ekstensivt dokumenteret i prospektive undersøgelser i mange lande, hvor der er fundet god overensstemmelse med forudsigelserne fra matematiske modelstudier. Endvidere er testen veldokumenteret i danske undersøgelser, ligesom den er rutinemæssigt anvendt i stort omfang i en række lande gennem 5-10 år, herunder i England og i USA.

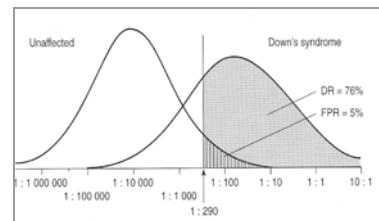
Fastlæggelse af statistiske parametre. Udgangspunktet for enhver biologisk markørtest er som nævnt fastlæggelse af markør fordelinger i afficerede og ikke-afficerede graviditeter. Wald og medarbejdere har siden 1988 baseret mange af deres modelberegninger på et velkonsolideret datasæt fra Oxford, med 77 DS graviditeter og 385 kontroller, suppleret med 2000 uafficerede fra St. Bartholomew's Hospital⁷⁵.

Modelforudsigelser. Når de statistiske fordelinger er fastlagt og karakteriseret, er næste fase matematiske modelstudier, hvor der

ses på en population af gravide som aldersmæssigt er repræsentativ for den gruppe, man i praksis vil afprøve undersøgelsen hos. Med dette som grundlag viste Wald og medarbejdere i 1988, at hvis risikogrænsen for en test baseret på de tre tidligere nævnte markører i kombination med aldersrisikoen blev lagt i området 1:100-1:300, kunne der for Down syndrom forudsiges detektionsrater varierende fra 44% for en falskpositivrate på 1,7%, til 67% for en falskpositiv rate på 7,2%, uden bestemmelse af gestationsalder ved ultralyd⁷⁶ (smlgn. figur Figur 6—4, side 68). Forfatterne konkluderede bl.a., at alderskriteriet ikke længere burde stå alene som isoleret screenings variabel.

Demonstrationsprojekter. Når model-forudsigelser er publiceret, sammenlignes de med virkelighedens krav, dels i retrospektive undersøgelser, dels i prospektive kliniske afprøvninger af passende størrelse (demonstration projekter).

Demonstrationsprojekter har ikke tilstrækkelig statistisk styrke til at fastlægge af de statistiske fordelinger af markørerne blandt afficerede, og oftest heller ikke til en statistisk sikker fastlæggelse af detektionsraten – men dette er heller ikke formålet med dem. Man behøver demonstrationsprojekterne for at sikre sig den praktiske gennemførlighed under rutinemæssige vilkår. Det er ikke nok at de statistiske parametre er fastlagt med fornøden videnskabelig præcision; gennemførlighed forudsætter også løsning af mange logistiske og organisatoriske problemer, information og rådgivning, og indpasning i den øvrige svangreomsorg



Figur 6—4. Normaliserede fordelinger af risici i en gruppe af ikke-afficerede, og i en gruppe af afficerede. Risikotærsklens placering (her 1:290) bestemmer såvel detektionsrate som falskpositivrate.

Hertil kommer, at sådanne undersøgelser kan vise, om testens værdi er konsistent eller inkonsistent med forudsigelserne fra model beregninger.

De første praktiske demonstrations projekter med tripletesten blev offentliggjort i 1992^{77,78}, og blev hurtigt efterfulgt af flere, væsentligst amerikanske undersøgelser.

I 1996 gennemførte det amerikanske Clinical Preventive Services en litteratursøgning baseret på MEDLARS, hvor man identificerede i alt 15 prospektive engelsksprogede kohorte undersøgelser som fordelte sig på gravide <35 år (6 undersøgelser), <36 år (1 undersøgelse), <37 år (1 undersøgelse), <38 år (1 undersøgelse) samt alle aldersgrupper (6 undersøgelser). Risikogrænser var fra 1:125 – 1:380, med falskpositivrate fra 3-10% og hertil svarende detektionsrater 48-91%⁷⁹. Dette førte til en anbefaling af tripletest ved alle lavrisikograviditeter, samt som et alternativ til invasive undersøgelser hos ældre gravide.⁸⁰

⁷³ Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al. Brit Med J 1988;297:883-88.

⁷⁴ Dette gælder f.eks. de igangværende multicenter undersøgelser i USA (FASTER Trial) og England (SURUUS Trial).

⁷⁵ Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, et al. J Med Screen 1997;4:181-246.

⁷⁶ Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al. Brit Med J 1988;297:883-88.

⁷⁷ Wald NJ, Kennard A, Densem J, et al. Br Med J 1992;305:391-94.

⁷⁸ Haddow JE, Palomäki GE, Knight GJ, et al. N Engl J Med 1992;327:588-93.

⁷⁹ [Guide to Clinical Preventive Services \(41. Screening for Down Syndrome\)](#) U.S. Preventive Services Task Force 1996.

⁸⁰ [Screening: Down Syndrome](#) (U.S. Preventive Services Task Force Recommendation 1996).

Et dansk demonstrationsprojekt er gennemført i Sønderjyllands amt over en årrække siden 1991 og er fortsat løbende^{81,82}. Tilslutningen hertil blandt de gravide har været 75-80%. Siden 1996 er der anvendt tre markører (tripletest). Der er i perioden 1996-1999 blandt 6874 gravide <35 år fundet 15 ud af 16 tilfælde kendte tilfælde af Down syndrom i denne aldersgruppe⁸³.

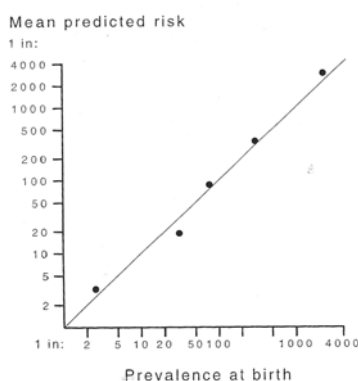
En metaanalyse, omfattende i alt 250.000 graviditeter og 389 tilfælde af Down syndrom, har sammenfattet 17 prospektive demonstrationsstudier⁸⁴. Halvdelen af testene var udført med tre markører i andet trimester (tripletest), resten kun med den tidlige version (to markører). Hovedparten af undersøgelserne anvendte risikogrænse 1:250-1:300, ikke alle med ultralydbestemt gestationsalder. Taget under ét havde de en detektionsrate på 66 procent for en falskpositivrate på 4.5%, med positive prædiktive odds 1:48, og negative prædiktive odds 1:1900.

⁸¹ Nørgaard Pedersen B, Christiansen M. Ugeskr Læger 1997;159:6087-88.

⁸² Christiansen M, Petersen PL, Permin M, Larsen AL, Nørgaard-Pedersen B. Ugeskr Læger 1999;161:6928-34.

⁸³ Med korrektion for spontant fostertab (fetal loss) kan 95% sikkerhedsgrenser for detektionsrate i Sønderjyllandsprojektet beregnes til 63,9% (nedre grænse), respektive 99,8% (øvre grænse). Tages der hensyn til gruppens aldersmæssige sammensætning, kan dette indicere at testens performans (ydeevne) er bedre end forventeligt fra de matematiske modeller. En mulig forklaring er, at de statistiske fordelingskarakteristika nu er mere nøjagtigt fastlagt (mindre spredning på fordelingerne). Det er også muligt, at en konsekvent gennemført laboratoriemæssig kvalitetskontrol kan spille ind.

⁸⁴ Cuckle HS. Early Hum Dev 1996;Suppl:27-29.



Figur 6—5 Sammenhæng mellem middel forudsagt risiko og prævalens af Down syndrom. Baseret på retrospektiv analyse af blodprøver i et materiale med kendt udfald af alle graviditeter. Test: Triple+1. Efter Wald et al 1997.

En computersimulering af hele graviditets-populationen i de undersøgelser som indgik i metaanalysen, med udgangspunkt i ét særligt valideret statistisk parametersæt (Oxford-St Bart's), viste endvidere god overensstemmelse mellem det teoretisk forventede og det faktisk fundne antal Down syndrom. Medtages alene de prospektive serier, hvor der blev anvendt tre markører, viser en anden metaanalyse detektionsrater (korrigeret for spontant fostertab) omkring 64-70% for 5.5-6% falskpositive⁸⁵. En oversigt baseret på Medline, som inkluderede fransksprogede og tyske undersøgelser, nåede til omtrent samme resultat⁸⁶.

En direkte empirisk validering af tripletesten er givet i en serie på godt 76.000 gravide uden aldersselektion, hvori indgik 153 Down syndrom i alt (fødte, eller aborterede som ville være født i fravær af intervention). Undersøgelsen grupperede de gravide efter testberegnete odds for

fund af Down syndrom, og den i middel forudsagte risiko for hver gruppe, med forekomsten af Down syndrom i fødselsårgangen. Bortset fra ekstremt høje og ekstremt lave risici fandtes en entydig korrelation mellem forudsagt risiko og observeret prævalens⁸⁷. En tilsvarende validering er givet af tripletest "forstærket" med en ekstra markør (triple+1) (se figur Figur 6—5, side 69)⁸⁸.

Rutinemæssig anvendelse. På baggrund af demonstrationsprojekter og metaanalyser indføres testen bredere i klinisk rutinebrug. Dette skete for Tripletestens vedkommende fra begyndelsen af 1990'erne i England, USA og en række andre lande.

PERSPEKTIVER FOR ANVENDELSE

Tripletesten er en videnskabeligt veldokumenteret metode, som nu gennem en årrække har været rutinemæssigt anvendt i mange lande. Antallet af analyser har herhjemme været voksende de senere år (aktuelt omkring 6000 årligt). Optimal funktion i et kvalitetssikret regi skønnes at forudsætte mindst 10-15.000 analyser årligt. Perspektiverne for anvendelsen i Danmark afhænger af flere forhold, først og fremmest af, hvilke krav Sundhedsstyrelsen i en kommende vejledning vil fastsætte på området.

Anvendelsesperspektiverne må herudover ses i lyset af de øvrige biologiske markøranalyser, som gennemgås i det følgende – herunder analyser som til forskel fra tripletesten kan anvendes ved 8-13 gestationsuger. Generelt antages, at gravide foretrækker at blive diagnosticeret tidligst muligt i graviditeten.

En nylig opgørelse fra et dansk centralsygehus, hvor gravide traf et

⁸⁵ Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, et al. J Med Screen 1997;4:181-246.

⁸⁶ Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC. Obstet Gynecol Survey 1998;53(6):369-376.

⁸⁷ Wald NJ, Hackshaw AK, Hutly W, et al. J Med Screen 1996;3:185-87.

⁸⁸ Wald N, Leck I. Antenatal and neonatal screening. 2nd Ed. O.U.P. 2000;99-101.

informeret valg, viste dog nogenlunde samme præference for undersøgelse i 1. og 2. trimester⁸⁹.

BLODPRØVE I 1. TRIMESTER (DOUBLE-TEST 8-13 UGER)

Biokemiske markører som kan anvendes i 1. trimester har været kendt siden slutningen af 1980'erne. En række modelstudier og demonstrationsprojekter er omtalt i et oversigtsarbejde fra 1997.⁹⁰ Den bedste markør er PAPP-A (Pregnancy-associated Protein A), hvis serumkoncentration i afficerede graviditeter gennemsnitligt er nedsat til ca. 40% af den gestationsalder korrigerede værdi i ikke-afficerede graviditeter, samt frit beta-hCG (chorion-gonadotropin), hvis serumkoncentration er ca. dobbelt så høj i afficerede graviditeter, som den gestationsalder korrigerede værdi i ikke-afficerede graviditeter. Disse to markører udviser kun svag indbyrdes kovariation (korrelation), og ingen af dem kovarierer med den gravides alder. De kan derfor fra et teoretisk synspunkt anvendes i en kombination med alder. Med en kombination af de nævnte markører kan forventes en detektionsrate på 63% for en falskpositivrate på 5.5% ved risikogrænse 1:300^{91,92}, eller fra 55-68% for falskpositivrater omkring 5%^{93,94,95} (1:270-1:300).

Til forskel fra tripletesten kræves formentligt ikke en beregningsmæssig korrektion hos

kvinder, som er gravide efter kunstig befrugtning⁹⁶. Man har hæftet sig ved at der er en vis spredning på de offentliggjorte estimater af detektionsrate, som muligvis helt eller delvist kan skyldes, at der i nogle tilfælde er kombineret med nakkefoldtest⁹⁷.

En guideline (1997) fra det engelske Royal College (RCOG), som graduerede den videnskabelige evidens på en skala fra A til C, vurderede, at der var grad B-evidens, i.e. tilstrækkelig evidens for at fastslå, at 1. trimester markørerne var lige så effektive som de veletablerede 2. trimester markører (tripletest mv.)⁹⁸.

Dette støttes yderligere af en senere fremkommet metaanalyse, som fastlægger MoM værdier for 1. trimestermarkører på baggrund af data vedrørende i alt 459 Down graviditeter, identificeret i en systematisk litteratursøgning. På grundlag heraf argumenteres for, at risikoundersøgelser bør forskydes fra 2. trimester til 1. trimester⁹⁹.

PERSPEKTIVER FOR ANVENDELSE

Det er efter arbejdsgruppens vurdering tilstrækkeligt dokumenteret, at PAPP-A i kombination med frit beta-hCG er pålidelige risikomarkører for Down syndrom hos fostret, med en effektivitet og en prædiktiv værdi som er på højde med tripletest i 2. trimester. Et stort prospektivt demonstrations projekt blandt uselekterede gravide, som dokumenterer testens praktiske anvendelighed i rutinemæssig

storskala, med en høj grad af overensstemmelse mellem de forudsagte og de faktisk observerede risici savnes dog endnu. Dette kan forventes at foreligge ved afrapportering af det engelske SURUUS projekt, som er en prospektiv international multicenter undersøgelse hvori indgår 55.000 gravide. I denne undersøgelse indgår bl.a. en direkte sammenligning mellem første og andet trimester markører (tripletest), hos de samme kvinder¹⁰⁰, hvilket optimalt kræves for en direkte sammenligning af de to fremgangsmåder.

Offentliggørelse af resultater fra SURUUS projektet forventes at ske primo 2003¹⁰¹.

MÅLING AF FOSTRETS NAKKEFOLD VED EN TIDLIG ULTRALYD UNDERSØGELSE (11-13 UGER)

Siden 1990 har et stort antal undersøgelser vist, at måling af fostrets nakkefold ved en ultralydundersøgelse i 1. trimester er en effektiv markør for Down syndrom. Nakkefold er det område, der ved ultralydsscanning kan visualiseres mellem fostrets nakke og huden (*Figur 6—6, side 71*).

Mange af de tidlige arbejder viste imidlertid en stor og tilsyneladende uforklarlig spredning på resultaterne, og var statistisk inkonsistente med hinanden.¹⁰² Kun en del af dette kunne forklares ved forskellige valg af risikogrænse. Det blev efterhånden erkendt, at forklaringen hænger sammen med, at nakkefoldskanning er teknisk og analytisk usædvanligt krævende. Der er for det første krav til at danne et tilstrækkeligt godt billede af fostret til at muliggøre

⁸⁹ Eskjær KV, Sørensen AU, Johannesen PL, et al. *Ugeskr Læg* 2001; 35:[...]

⁹⁰ Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, et al. *J Med Screen* 1997;4:181-246.

⁹¹ Wald NJ, George L, Smith D, et al. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1173-74.

⁹² Wald NJ, Densem JW, George L, et al. *Prenat Diagn* 1996;16:143-53. [?]

⁹³ Spencer K, Aitken D, Crossley J, et al. *Ann Clin Biochem* 1994;31:447-54.

⁹⁴ Krantz D, Larsen J, Buchanon D, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:612-16.

⁹⁵ Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al. *N Engl J Med* 1998;338:955-61.

⁹⁶ Wøjdemann KR, Larsen SO, Shalmi A, et al. *Prenat Diagn* 2001;21:563-65.

⁹⁷ Hyett J, Thilaganathan B. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11:563-69.

⁹⁸ Royal College of Obstetricians and gynaecologists. *Recommendations* [...]. In: Grundzinskas JG, Ward RHT. *Screening for Down syndrome in the first trimester*. RCOG Press. London. 1997:353-56.

⁹⁹ Cuckle HS, van Lith JMM. *Prenat diagn* 1999;19:502-12 (abstract).

¹⁰⁰ Videnskabsetisk må dette ses i lyset af, at værdien af en test som integrerer 1. og 2. trimester undersøgelser, også belyses i SURUUS.

¹⁰¹ [HTA project details: SURUUS \(serum, urine and ultrasound screening study\)](#)

¹⁰² Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, et al. *J Med Screen* 1997;4:181-246.

reproducerbare målinger af nakkefold, hvilket bl.a. afhænger af ultralydapparaturets opløsnings-evne.¹⁰³ Ikke-optimal placering af transduceren viste sig også at være en væsentlig fejlkilde, som rettede søgelyset mod undersøgernes uddannelse og øvelse¹⁰⁴. I en prospektiv multicenter undersøgelse hvor skanningerne blev foretaget af personer med vekslende uddannelse og erfaring var detektionsraten kun halvt så stor som i de bedste centre, mens falskpositivrate var over dobbelt så stor.¹⁰⁵ Endelig har det vist sig, at selv kompetente, trænede undersøgere vanskeligt kan fastholde medianen af deres målinger over tid, medmindre disse løbende reviews af andre (mediandrift) (Figur 6—7 side 72).

En rapport fra det engelske Royal College (RCOG) vurderede i 1997, at der på daværende tidspunkt var utilstrækkelig videnskabelig evidens for undersøgelsen, samt at nakkefoldskanningen kun burde udføres i centre hvor undersøgerne besad særligt høj kompetence og erfaring, og var underkastet ekstern kvalitetskontrol¹⁰⁶.

Udviklingen er imidlertid gået stærkt siden 1997. Det engelske Fetal Medicine Foundation har i relation til nakkefoldscanning haft en pionerrolle, med formulering af strikte krav til apparaturkvalitet, organisation, skrap resultatkontrol med overvågning af intra- og interobservatør variation¹⁰⁷, samt

specifikke uddannelseskrav (diplomuddannelse)¹⁰⁸.



Figur 6—6 Billedfremstilling af fostret ved ultralyd. Pilen viser det område der kaldes "nakkefold".
[FASTER Trial Website \(USA\)](http://www.fastertrial.com)

Den største publicerede undersøgelse til dato baserer sig på et sådant kvalitetsregi. Heri indgik knap 100.000 kvinder, såvel høj-som lavrisiko gravide¹⁰⁹. Fra denne undersøgelse estimeres før korrektion for spontant fostertab en detektionsrate på 77% for en 5% falskpositivrate. Den meget høje detektionsrate skal måske nedjusteres noget. Det er for det første vigtigt at korrigere fuldt ud for det spontane fostertab, som altid vil være en kilde til bias i et prospektiv interventionsstudie¹¹⁰. Et andet potentielt bias i den slags undersøgelser er underrapportering af Down syndrom i den testnegative arm af undersøgelsen, fordi opfølgningen her ikke er lige så grundig som i den testpositive arm^{111,112}. Flere undersøgelser har endelig peget på en mulig positiv korrelation mellem NF-målinger (og serum-markør målinger) i 1.

trimester, og den spontane abortrate såvel for DS som for uafficerede graviditeter^{113,114,115}. Hvis en sådan korrelation foreligger, vil dette tendere til at detektionsraten er estimeret for højt. Dette er endnu ikke fuldkommen afklaret. Efter en del debat synes forskellige skøn at konvergere mod at estimere en detektionsrate for isoleret nakkefoldtest på ikke under 73%, for en falskpositivrate omkring 5%^{116,117}.

En række centre verden over har indført rigoristisk kvalitets kontrol og organisation efter Fetal Medicine Foundation's model, og fra sådanne centre foreligger en række undersøgelser hvis resultater er konsistente med resultaterne derfra. Herhjemme er FMF-principperne fulgt i Copenhagen First Trimester Study (Rigshospitalet, Frederiksberg og Hvidovre Hospital), som var en prospektiv undersøgelse blandt uselektede lavrisikogravide. Undersøgelsen inkluderede ca. 10.000 gravide i tidsrummet over en treårig periode indtil medio 2001. Nakkefoldskanningen udføres ved 11-13 uger. Delresultater som belyser kvalitetskontrol er publiceret¹¹⁸. Nakkefoldtest er siden 1993 anvendt i Nordjyllands amt, fra 1998 som led i et MTV-projekt i samarbejde med Skejby Sygehus. Erfaringerne er ikke endeligt

¹⁰³ Benacerraf BR, Gelman R, Frigolette FD. N Engl J Med 1987;317:1371-1376.

¹⁰⁴ Toi A, Simpson GF, Filly RA. Obstet Gynecol 1987;156:150-53.

¹⁰⁵ Grandjean H, Sarraon MF, and the AFDPE Study Group. Obstet Gynecol 1995;85:103-106.

¹⁰⁶ Se reference nr. [p.t. 36].

¹⁰⁷ Nicolaides H, Sebire NJ, Snijders RJM. The 11-14 week scan. The diagnosis of fetal abnormalities. Diploma in Fetal Medicine Series. NY/London: Parthenon Publishing Group, 1999.

¹⁰⁸ <http://www.fetalmedicine.com/>

¹⁰⁹ Snijders RJ, Noble P, Sebire N, et al. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet 1998;351/2:343-46.

¹¹⁰ Reynolds T. Brit Med J 2002;324:110;

<http://www.clinchem.demon.co.uk/Publications/bmj%202002-323-110.htm>

¹¹¹ Haddow JE. Lancet 1998;351:336-37.

¹¹² Mol BW, Lijmer JG, van der Meulen J, et al. Obstet Gynecol 1999;94:864-69.

¹¹³ Hyett J, Sebire NJ, Snijders RJM, et al. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;11:563-69.

¹¹⁴ Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, et al. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:386-88.

¹¹⁵ Grudzinkas JG. In: Chamberlain G (ed) Turnbull's Obstetrics, 2nd ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone 1995;185-93.

¹¹⁶ Nicolaides KH, Snijders RJM, Cuckle HS. Prenat Diagn 1998;18:519-21.

¹¹⁷ Wald NJ, Hackshaw AK. Prenat Diagn 1997;17:821-29.

¹¹⁸ [Wojdemann KR, Christiansen M, Sundberg K, et al. Ultrasound Obstet gynecol 2001;18:641-644.](http://www.fastertrial.com)

videnskabeligt opgjort og publiceret. Undersøgelsens regi følger principperne fra Fetal Medicine Foundation¹¹⁹.

PERSPEKTIVER FOR ANVENDELSE

Internationalt er der ikke fuldkommen konsensus i spørgsmålet om nakkefoldtestens anvendelse som rutine i et bredere klinisk regi. Holdningerne rækker fra udtrykkelig anbefaling af dette¹²⁰, til, at anvendelsen endnu bør betragtes som eksperimentel¹²¹, eller advarsler mod at anvende nakkefold markøren såvel alene som i kombination med alder.^{122,123}

Arbejdsgruppen vurderer, at nakkefold er en pålidelig og effektiv markør i et højt specialiseret og rigoristisk kvalitetsovervåget regi (herunder med ekstern kvalitetskontrol), og med specielt uddannede og trænede sonografer. Der må advares mod dens anvendelse i et klinisk regi, hvor disse forudsætninger ikke er opfyldt.

Den engelske SURUUS multicenter undersøgelse, som er lukket fornylig, og hvis resultater forventes publiceret i nær fremtid, vil bl.a. interessere, fordi undersøgerne i mange af de deltagende centre ikke er diplomuddannede undersøgere. De gennemgår et målrettet men trods alt begrænset uddannelses- og træningsprogram, og resultaterne vil derfor bl.a. kunne give en indikation af hvor sårbar undersøgelsen er i et kvalitetssikret, men dog mindre ambitiøst regi, som ikke fuldt ud opfylder kravene fra Fetal Medicine Foundation.

¹¹⁹ Pers Medd P Skovbo (2001).

¹²⁰ Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, et al. J Ultrasound Med 2001;20:1147-1152.

¹²¹ Malone FD, Berkowitz RL, Canick JA, et al. Am J Obstet Gynecol 2000;182:490-96.

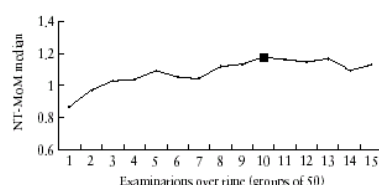
¹²² [Wald N. J Ultrasound Med 2002;21:481-87](#) (correspondence).

¹²³ [Members of the FASTER Trial Research Consortium. J Ultrasound Med 2002;21:481-87](#) (correspondence).

Nakkefoldsskanning bør kun udføres på afdelinger, hvor der er sikret et undersøgelsesflow af en vis størrelse, for at opretholde expertisen i at foretage nakkefoldsskanning. Underlaget bør ikke være mindre end 1000 fødsler per år. Alle, der udfører nakkefoldsskanning skal uddannes og evt. certificeres hertil. Den enkelte sonografs undersøgelser skal løbende monitoreres for at sikre, at medianen holdes over tid. Endvidere bør der ske en systematisk monitorering af undersøgelses stedernes falsk-positiv rate og af detektionsraten af Down's syndrom, med månedlig indberetning til en central database. Herfra kan en årlig samkørsel med Cytogenetisk central register monitorere detektionsraten, medens en samkørsling med Landspatient registret vil kunne monitorere falskpositivrate.

NF-skanning udføres i dag ikke rutinemæssigt på nogen afdeling, og forudsætter bl.a. specielt egnet apparatur med tilstrækkelig høj opløsningsvevne.

Forudsætningerne for en umiddelbar indførelse af et rutinetilbud er kun tilstede på de afdelinger, hvor nakkefold skanning udføres eller er udført som led i videnskabelige projekter: projekt i H:S (Rigshospitalet, Frederiksberg og Hvidovre hospital) projekt på Skejby og i Nordjyllands amt – i alt sv.t. godt 20.000 fødsler. Et landsdækkende tilbud om nakkefoldsskanning ville kræve en 2-3 årig opbygningsfase.



Figur 6—7. Mediandrift - eksempel på intraobservatør variation. □ = intervention, som fører til stabilisering af undersøgerens median (midt-værdi). Copenhagen 1'st trimester study (Wøjdemann et al 2001).

KOMBINATION AF BLODPRØVE MED NAKKEFOLD-TEST I 1. TRIMESTER.

Nakkefoldtesten kan suppleres med de to serologiske 1. trimester markører, PAPP-A og frit beta-hCG i et integreret risikoestimat, idet de nævnte biokemiske markører ikke kovarierer med nakkefold tykkelsen. Den kombinerede test kan i modelberegninger diagnosticere 85-90% af Down syndrom for en 5% falskpositive^{124,125,126}.

Dette er bekræftet i to prospektive demonstrationsprojekter som var interventionsstudier^{127,128}. Den første større prospektive afprøvning, som er sket i en NICHD-støttet multicenter undersøgelse med godt 8000 gravide, er også konsistent hermed, idet det foreløbig er meddelt at undersøgelsen blandt gravide over 35 år havde en detektionsrate (Down syndrom + trisomi-18) på 85% for en 9% falskpositivrate^{129,130}. Der er imidlertid yderligere et behov for at kende resultaterne af en igangværende, stor prospektiv undersøgelse i en aldersmæssigt uselekeret, repræsentativ population af gravide. Den amerikanske FASTER multi-centerundersøgelse forventes at inkludere 30.000 (uselekerede) gravide over en periode på to år fra 1. januar 2000, hvilket betyder at undersøgelsen vil

¹²⁴ [Wald NJ, Hackshaw AK. Prenat Diagn 1997;17:821-29 \(abstract\).](#)

¹²⁵ Spencer K, Sourter V, Tul N, et al. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:231-237.

¹²⁶ [Nicolaidis 2002 NT-article \(review\)](#)

¹²⁷ Krantz DA, Hallahan TW, Orlando F, et al. Obstet Gynecol 2000;96:207-13.

¹²⁸ Spencer K, Spencer CE, Power M, et al. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:1271-75.

¹²⁹ [Physician's Weekly: NICHD 1'st Trimester Multicenter Study](#)

¹³⁰ Wapner RJ. Am J Obstet Gynecol 2001 Dec;185(6 Suppl):S70-282

blive lukket ultimo 2002¹³¹. Den kombinerede test anvendtes desuden i det danske demonstrationsprojekt, Copenhagen 1'st trimester study, hvorfra en afrapportering er på vej. Arbejdsgruppen har modtaget en orientering om de foreløbige resultater af undersøgelsen, som indicerer, at den kombinerede tests ydeevne er på højde med det, som er fundet af andre i FMF-regi¹³².

PERSPEKTIVER FOR ANVENDELSE

Det er arbejdsgruppens vurdering, at den kombinerede 1. trimester undersøgelse vil kunne indføres i et kvalitetsovervåget regi efter de retningslinjer, som det engelske Fetal Medicine Foundation (FMF) har indført.

Det er muligt, at testens nakkefoldmarkør kan suppleres med undersøgelse af en ekstra markør, *næsebenet*. I et nyligt prospektivt studie i en selekteret population af gravide med positiv nakkefoldtest, var manglende udvikling af næseben korreleret med 140 gange øget risiko for at have DS, hvorimod et udviklet næseben var korrelert med en væsentligt nedsat risiko^{133,134}.

INTEGRERET FØRSTE+ANDET TRIMESTER TEST

Ved at integrere en undersøgelse i 1. trimester (NF+double) med undersøgelse i 2. trimester (triple) i ét risikoestimat, kan der i en uselekteret population af gravide opnås en detektionsrate på 85% for en falskpositivrate på 0.9%¹³⁵. Den lave falskpositivrate ville ikke opnås, såfremt man beregnede første- og andet-trimester delen af testen hver for sig, og derpå

kombinerede dem. Demonstrationsstudier foreligger endnu ikke, men testen er tilgængelig i England og USA. Da testen bygger på flere målebegivenheder over et flere uger varende tidsrum, stiller den betydelige krav til information, rådgivning, logistik og kvalitetssikring. Arbejdsgruppen finder derfor ikke, at den på nuværende tidspunkt, hvor risikoundersøgelser ikke er blevet en indarbejdet rutine, kan anbefales som en del af tilbuddet i offentligt regi.

Den meget store teststyrke illustrerer imidlertid, hvad der kan opnås ved at kombinere et øget antal indbyrdes uafhængige markører med alder i et risikoestimat.

Eftersøgningen af egnede nye markører såvel i 1. som i 2. trimester vil formentligt i løbet af en kortere årrække give adgang til det fornødne antal markører inden for rammerne af en enkelt tidsmæssigt afgrænset målebegivenhed. Delingen af tests mellem 1. og 2. trimester vil således næppe varigt være en forudsætning for, at kombinere et større antal markører

¹³¹ [FASTER trial press release \(Nov 1999\)](#)

¹³² Pers Medd A Tabor, M Christiansen.

¹³³ [Absence of Nasal Bone in Trisomy 21 Fetuses at 11-14 weeks of Gestation](#) (jf. Cicero S, et al. 2001).

¹³⁴ Cicero S, Curcio P, Papageorgiou J, et al. Lancet 2001;358:1665-67.

¹³⁵ Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. N Engl J Med 1999;341:461-67.

6.4.SAMMENLIGNING MELLEM TESTALTERNATIVER

På baggrund af den i afsnit 6.3.4, side 68 ff. anførte dokumentation, vurderer arbejdsgruppen, at flere forskellige validerede alternativer til "alderskriteriet" i dag er praktisk tilgængelige for anvendelse i et kvalitetssikret regi. En sammenligning mellem disse alternativer indbyrdes vanskeliggøres dog af en række forhold, bl.a. forskelle mht. forskellige undersøgelses valg af risikogrænse, de gravides aldersfordeling, graden af intervention, etc.

Arbejdsgruppen har derfor udført en modelberegning, som tillader en direkte sammenligning på et grundlag, som er repræsentativt for danske gravide.

6.4.1.MODELBEREGNING

I den anvendte model "genereres" først en stor imaginær population af gravide (flere millioner), som man tildeler de karakteristika, man ønsker sig – f.eks. *samme aldersfordeling og samme prævalens af Down syndrom som hos danske gravide 1998*. De (kendte og videnskabeligt publicerede) statistiske fordelinger af markørværdier, som er fundet i de systematiske undersøgelser, fordeles derpå blandt de imaginære afficerede/ikke afficerede gravide. Hele populationen er herved karakteriseret efter alder og hypotetiske markør koncentrationer, og grupperes på dette grundlag. Man behøver nu blot, for en given valgt markør eller markørkombination, at specificere en risikogrænse (cut-off), for at kunne optælle antallet af kvinder i hver gruppe, hvis risiko beregnet på grundlag af markørværdi(er) overstiger denne værdi, hvilket giver detektionsraten for en test med den pågældende markør. Falskpositivrate kan beregnes på en tilsvarende simpel måde. Med kendskab til detektionsrate og og falskpositivrate, samt til prævalensen af Down syndrom, kan odds ved positivt, respektiv negativt testresultat udregnes.

Hvis der er mere end én markør i testen, anvender man den samme fremgangsmåde med næste markør, men nu på hver af de grupper, som dannes med den første markør. Og således fremdeles med den tredje markør, etc. (så antallet af grupper eksempelvis vokser som 10, 100, 1000, blandt hvilke der efterfølgende sker optælling i forhold til en valgt risikogrænse).

GESTATIONSUGE																	
8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20					
Risikoundersøgelser																	
-----Alderskriterium (>35)-----																	
----- Doubletest-----																	
		-----Nakkefold-----															
		-----Nf+double-----															
							-----Tripletest, Triple+1-----										
		--Integr 1.del--					---Integr 2.del--										
Diagnostiske undersøgelser																	
		Moderkageprøve															
								-----Fostervandsprøve-----									
8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20					

Tabel 6—D. Oversigt over risikoundersøgelser samt mulige invasive diagnostiske undersøgelser for kromosomsygdom hos fostret, fordelt efter gestationsuge(r) hvor undersøgelsen bedst foretages.

Fremgangsmåden kaldes også *multivariat normalfordelings metoden*, og blev udviklet af Wald, Cuckle mfl. i deres oprindelige modelstudie af tripletesten i 1988¹³⁶. Fordelen ved modellen er, at den ikke afhænger af andet end de statistiske parametre blandt afficerede og ikke-afficerede graviditeter (middelværdier, standardafvigelser og korrelationer), samt aldersfordelingen blandt de gravide og aldersrisikoen for Down syndrom. Parametre for et stort antal markører, med deres indbyrdes korrelationer, er enten publiceret eller refereret i arbejder af Wald, Cuckle, Nicolaides mfl.^{137,138,139,140,141,142}. Beregningsarbejdet kræver computerassistance med specielt udviklet software^{143,144}. Arbejdsgruppen er herved blevet bistået af Prof. H. Cuckle, UK.

¹³⁶ Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al. Br Med J 1988;297:883-87.

¹³⁷ Wald NJ, Densem JW, Smith D, et al. Prenat Diagn 1994;14:707-16.

¹³⁸ Cuckle H.. Early Hum Dev 1996;47 (S):27-29.

¹³⁹ Wald NJ, Leck I (eds). Antenatal and neonatal screening. O.U.P. 2000;91.

¹⁴⁰ Wald NJ, George L, Smith D, et al. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:407-12.

¹⁴¹ Cuckle HS, van Lith JMM. Prenat Diagn 1999;19:502-12.

¹⁴² Nicolaides KH, Snijders RJM, Cuckle HS. Prenat Diagn 1998;18:519-521.

¹⁴³ Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-402.

RESULTATER AF SAMMENLIGNINGEN

Når man anvender en biologisk markørtest vælges altid en vis risikogrænse, der definerer, om testen skal anses for positiv eller negativ. Såvel testens detektionsrate som dens falskpositivrate vil ændre sig afhængig af hvor denne tærskel er lagt. Man vil løseligt udtrykke gerne fastlægge tærsklen, så den giver "størst mulig detektion for mindst mulig falskpositivrate". En kurve der afbilder forholdet mellem detektionsrate og falskpositivrate giver derfor et godt billede af testens maksimalt opnåelige styrke. En sådan kurve er i Figur 6—8, side 75, beregnet for hver af de nædennævnte testmuligheder.

For at få en slags referenceværdi er der medtaget beregninger for en "test" der består i rent tilfældig udvælgelse – det vil sige den svagest mulige "test", der kan tænkes, hvor falskpositivrate og detektionsrate er ens. Dernæst en test baseret på fastsættelse af en aldersgrænse, som tænkes fastsat ved forskellige aldre (f.eks. 50, 45, 40, 35 år osv.). De øvrige medtagne tests er især de tests, som efter arbejdsgruppens vurdering i praksis vil kunne komme på tale som alternativer til det nuværende alderskriterium. Dette omfatter en blodprøve (double) og en nakkefoldscanning, begge i 1. trimester, samt en kombination af disse; en blodprøve (triple) i 2. trimester, samt en triplettest med en ekstra markør (triple+1). Endelig er også medtaget den "integrerede" test, som bygger på undersøgelse både i 1. og 2. trimester.

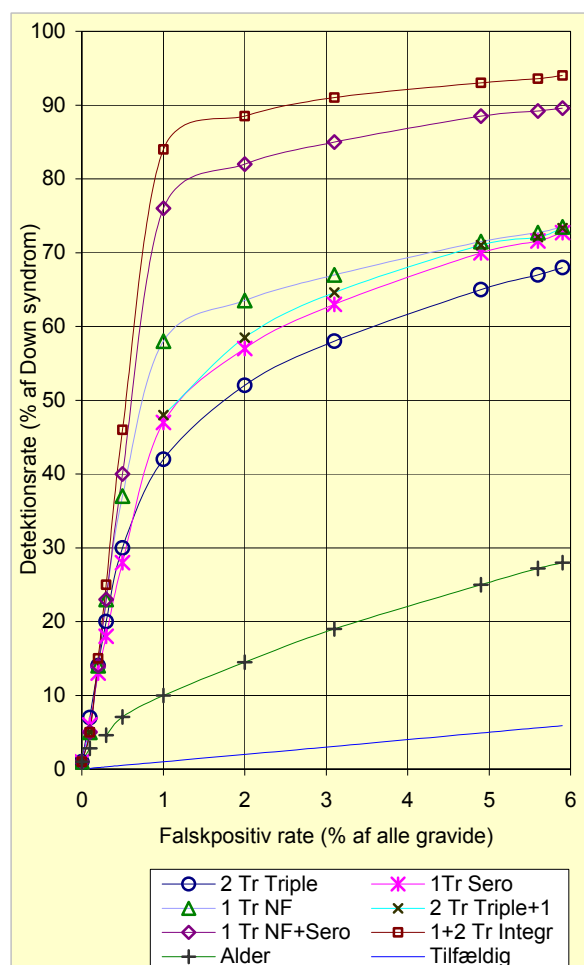
Af Figur 6—8 kan man ved umiddelbar inspektion se, at der er meget stor variation i teststyrke, ligesom det kan ses, at ingen test er diagnostisk (en diagnostisk test ville have en detektionsrate på ~ 100% for en falskpositivrate på ~ 0%).

6.4.2. RANGORDNING AF TESTS

Fra et pragmatisk synspunkt kan der skelnes mellem tre hovedgrupper af tests:

GRUPPE I-TESTS.

I den nederste gruppe i Figur 6—8 finder man alderskriteriet. Testen er så svag sammenlignet med de øvrige, at den her i landet anvendte aldersgrænse (35 år) først ville findes hvis kurven blev forlænget mod højre ud af diagrammet til et punkt, hvor 37% af Down syndrom detekteres for en falskpositivrate på knap 11%.



Figur 6—8. Teststyrke diagram (detektionsrate og falskpositivrate beregnet som funktion af variabel risikogrænse (cut-off)). Aldersfordeling = fødende DK 1998. Den rette linje nederst i diagrammet viser effekten af en "test" med rent tilfældig udvælgelse.

SUPPLERENDE FORKLARING:

Tilfældig = en "test" baseret på et rent tilfældighedsprincip

Alder = en test baseret på fastsættelse af en aldersgrænse

1 Tr Sero = En test med blodprøve ved 8-13 uger, double-test: (AFP, frit beta-hCG)

1 Tr NF = En test med ultralydundersøgelse af fostrets nakkefold ved 11-13 uger (NF-test)

1 Tr NF+Sero = En test som kombinerer blodprøve ved 8-13 uger med nakkefoldmåling 11-13 uger (AFP, frit beta-hCG, NF).

2 Tr Triple = En test med blodprøve ved 15-17 uger, triple-test (AFP, u α ₃, hCG)

2 Tr Triple+1 = en "forstærket triplettest" (blodprøve 15-17 uger), triple+1 (AFP, u α ₃, hCG, inhibin-A)

1+2 Tr Integr = En test som kombinerer triplettesten ved 15-17 uger med blodprøve og ultralyd ved 10-12 uger (integreret test) ((NF, PAPP-A) + (AFP, u α ₃, hCG, inhibin-A)).

¹⁴⁴ Royston P, Thompson SG. Stat Med 1992;11:257-68.

Blandt kurverne der belyser gruppe I tests findes også (nederst i *Figur 6—8*) en ret linje, som viser den teoretiske effekt af at ”teste” ved tilfældig udvælgelse af gravide. Det fremgår som forventeligt, at anvendelse af et alderskriterium er bedre end at anvende tilfældig udvælgelse.

GRUPPE II-TESTS.

Figur 6—8 viser også en ”mellemgruppe” af tests, som f.eks. for en 5% falskpositivrate (dvs halvdelen af falskpositivrate med det nuværende alderskriterium) kan detektere omkring 65-70% af alle Down syndrom (det vil sige, næsten dobbelt så mange, som et alderskriterium med 35 år som grænse). Gruppen omfatter tripletest (blodprøve i 2. trimester), doubletest (blodprøve i 1. trimester), samt måling af fostrets nakkefold (NF-testen, ultralydundersøgelse i 1. trimester). Desuden omfatter denne gruppe en ”forstærket tripletest”, hvor en ekstra markør (inhibin) er inkluderet.

GRUPPE-III-TESTS.

Endelig viser teststyrkediagrammet en øverste gruppe, som kan diagnosticere over 80% af Down syndrom for omkring 3% falskpositive. Den ene af disse tests er den kombinerede test i 1. trimester (nakkefoldtest + blodprøve), mens den anden er den ”integrerede” test i 1. og 2. trimester.

En samlet vurdering på grundlag af arbejdsgruppens modelberegning er, at alderskriteriet er væsentligt bedre end tilfældig udvælgelse, men markant svagere end alle de betragtede nyere alternativer (biologiske markørtests). Sammenholdt med den tidligere foretagne analyse af alderskriteriets effektivitet og prædiktive værdi, samt med de foreliggende alternativers styrke, vurderer arbejdsgruppen, at *alderskriteriet ikke længere bør opretholdes, fordi det er den dårligste blandt de tilgængelige risikovurderinger.*

En kombination af nakkefoldmåling og biokemi i 1. trimester er *det mest effektive realistisk tilgængelige alternativ på nuværende tidspunkt.* Tripletest samt forstærket tripletest i 2. trimester, isoleret nakkefoldtest, samt doubletest i 1. trimester er nogenlunde ligeværdige med hinanden. I forhold til alderskriteriet kan de løseligt karakteriseres ved, at de ved passende valgt risikogrænse ville kunne give dobbelt så god detektion for en halvt så stor falskpositivrate.

6.5. VALG AF RISIKOGRÆNSE

Ved risikogrænse (cut-off værdi) forstås den tærskelværdi, som i en test med et kontinuert udfaldsrum fastsættes for at definere et positivt, respektive et negativt testresultat. Fastsætter man f.eks., at risikogrænsen for en given test skal være 1:250, betyder dette, at såfremt en kvindes testspecifikke (beregnete) risikotal har denne eller en højere værdi, anses testresultatet for ”positivt”. Såfremt det testspecifikke risikotal er mindre end denne værdi, anses testresultatet for ”negativt”.

6.5.1. RISIKOGRÆNSENS BETYDNING FOR DETEKTIONSRATE OG FALSKPOSITIVRATE

Jo *lavere risikogrænse* der vælges for en test, jo *højere detektionsrate* kan der opnås, som det fremgår af *Tabel 6—E, side 77*. Intuitivt kan denne sammenhæng mellem risikogrænse og detektionsrate indses på følgende måde: den *laveste tænkelige* risikogrænse ville være nul. Da alle vil få et risikotal, som er større end nul, betyder dette, at *alle* ville teste positivt under denne forudsætning. Detektionsraten ville være hundrede procent. Den *højeste tænkelige* risikogrænse ville være en uendelig stor værdi. Da ingen får et risikotal, der er uendelig stort, betyder dette, at *ingen* ville teste positivt under denne forudsætning. Detektionsraten ville være nul.

I *Tabel 6—E* er der set på nogle mere realistiske alternativer for valg af risikogrænse, som går fra 1:500 (laveste mulighed) til 1:50 (højeste mulighed). Afhængig af, hvor risikogrænsen blev fastsat inden for dette område, ville detektionsraten variere fra omkring halvtreds procent ved den højeste viste risikogrænse til omkring 80 procent ved den laveste viste risikogrænse¹⁴⁵.

Hvis det udelukkende drejede sig om at påvise flest muligt fostre med Down syndrom, er der m.a.o. ikke tvivl om, at den laveste risikogrænse måtte vælges for testen.

* De forskellige tests er ikke helt lige gode. Eksempelvis har kombinationen af blodprøve og nakkefoldmåling, samt den integrerede test, en væsentlige højere detektionsrate end de øvrige, uanset hvilken risikogrænse der vælges.

¹⁴⁵ Bemærk: 1:500 er den *laveste* risikogrænse blandt de viste alternativer; 1:50 er den *højeste*.

Risikogrænse (cut-off)	2.trim Triple	1.trim Double	1.trim NF	1.Trim Triple+1	1.trim NF+ Sero	1+2 Trim
1:50	41	46	54	48	72	79
1:100	53	57	60	59	77	84
1:150	59	64	64	65	81	86
1:200	65	68	67	69	83	88
1:250	68	72	69	72	84	89
1:300	71	74	71	74	86	90
1:350	73	76	72	77	86	90
1:400	75	78	73	78	87	91
1:450	77	80	75	80	88	91
1:500	78	81	76	81	89	92

Tabel 6—E. Detektionsrate (% af alle DS i undersøgte graviditeter) som funktion af risikogrænse (cut-off), og fordelt efter test (arbejdsgruppens modelberegning)

Risiko grænse	2.trim Triple	1.trim Double	1.trim NF	1.Trim Triple+1	1.trim NF+ Se- ro	1+2 Trim
1:50	0.9	0.9	0.6	0.9	0.6	0.5
1:100	2.1	2.1	1.3	2.0	1.1	0.9
1:150	3.4	3.2	2.0	3.2	1.7	1.3
1:200	4.7	4.4	2.8	4.4	2.2	1.7
1:250	6.0	5.5	3.6	5.4	2.7	2.1
1:300	7.2	6.5	4.5	6.4	3.2	2.4
1:350	8.3	7.6	5.3	7.5	3.7	2.8
1:400	9.6	8.6	6.0	8.5	4.2	3.1
1:450	10.6	9.6	6.9	9.5	4.6	3.4
1:500	11.8	10.5	7.6	10.4	5.1	3.7

Tabel 6—F. Falskpositivrate (% af alle undersøgte) som funktion af risikogrænse (cut-off), og fordelt efter test (arbejdsgruppens modelberegning).

Men hvad er konsekvenserne af et sådant valg for andelen af falskpositive resultater, som reelt bestemmer hvor mange invasive undersøgelser (og utilsigtede fostertab) der vil ses? Svaret kan udlæses af *Tabel 6—F, side 77*, som viser, at falskpositivrate under de samme forudsætninger som ovenstående, varierer i den modsatte retning: fra under 1% ved en risikogrænse på 1:50, til over 5-10% ved en risikogrænse på 1:500.[°] Jo lavere risikogrænse, jo højere falskpositivrate.

[°] De forskellige tests er heller ikke i denne henseende helt lige gode – kombinationen af blodprøve og nakkefold, samt den integrerede test, giver f.eks. kun halvt så stor falskpositiv rate som de øvrige ved den laveste risikogrænse (1:500).

BALANCEN MELLEM MODSTÅENDE HENSYN

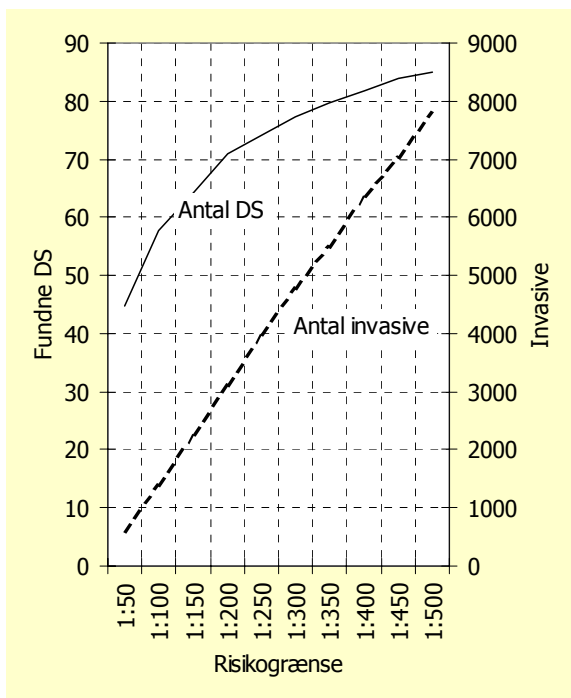
De praktiske konsekvenser af, hvorledes man matcher detektionsrate og falskpositivrate ved valg af risikogrænse, kan belyses af *Figur 6—9, side 78*, hvor falskpositivrate er omregnet til forbrug af invasive undersøgelser, mens detektionsraten er omregnet til antal diagnosticerede fostre med Down syndrom, hvis alle danske gravide havde valgt undersøgelsen, og alle testpositive bagefter valgte invasiv undersøgelse. Beregningerne er udført med en enkelt testtype som eksempel (triple), men rent kvalitativt er figuren repræsentativ for alle testtyper.

Figur 6—9 viser bl.a., at med en risikogrænse på 1:50 ville man med tripletest kunne diagnosticere 44 Down syndrom – det vil sige lige så mange, som ville kunne diagnosticeres årligt med det nuværende alderskriterium (≥ 35 år). Der ville hertil kun kræves 596 invasive undersøgelser årligt, dvs under en tiendedel af det nuværende årlige antal invasive undersøgelser i Danmark. Alligevel udgør de 44 Down syndrom kun omkring 40% af alle afficerede.

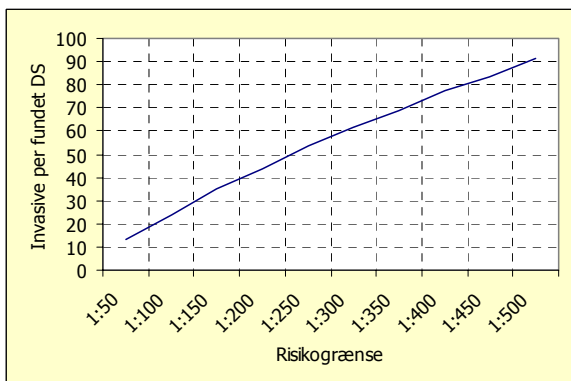
Hvis risikogrænsen sættes længere ned, for at påvise flere fostre med Down syndrom, øges forbruget af invasive undersøgelser imidlertid også. *Figur 6—10* viser, at ved en nedsættelse af risikogrænsen fra 1:50 til 1:500 vokser antallet af invasive undersøgelser per fundet tilfælde af Down syndrom fra ca. 10 til ca. 90 per DS[¶].

Antallet af invasive undersøgelser kan betragtes som en *omkostning* i vid forstand, idet det ikke alene afspejler forbrug af *økonomisk* omkostningstunge undersøgelser, men også bestemmer omkostningerne i form af utilsigtet tab af raske fostre efter undersøgelse. *Figur 6—11* viser, at de *marginale omkostninger* ved hver successiv nedsættelse af risikogrænsen (beregnet som ekstra antal invasive undersøgelser per ekstra fundet Down syndrom) vokser som en *eksponentialfunktion*. En nedsættelse af risikogrænsen fra 1:450 til 1:500 ville føre til, at 1 ekstra tilfælde af Down syndrom diagnosticeres, for en marginal omkostning af 800 ekstra invasive undersøgelser.

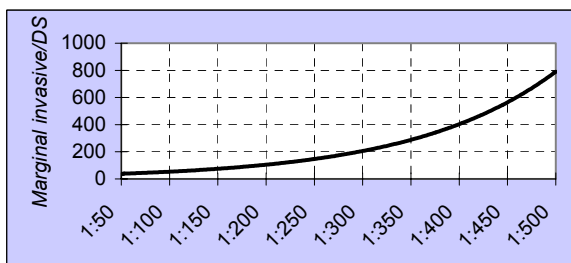
[¶] Til sammenligning anvendes med et alderskriterium ved 35 år 178 invasive undersøgelser per diagnosticeret DS.



Figur 6—9. Sammenhæng mellem antal invasive undersøgelser og antal diagnosticerede Down syndrom. Fordelt efter risikogrænse i interval 1:50 – 1:500. Beregningsgrundlag: triplettest, DK 1998.



Figur 6—10. Antal invasive undersøgelser per diagnosticeret DS ved forskellige valg af risikotærskel.



Figur 6—11. Antal invasive undersøgelser per ekstra diagnosticeret DS, ved en nedsættelse af risikotærsklen med ét trin på den viste skala ("marginal cost").

Det marginale udbytte af en yderligere nedsættelse af risikotærsklen aftager således mod nul.

6.5.2. RISIKOGRÆNSENS BETYDNING FOR DE PRÆDIKTIVE ODDS

For den enkelte gravide har detektionsrate og falskpositivrate kun indirekte betydning. Den gravides beslutningsgrundlag influeres på en langt mere direkte måde af de *prædiktive odds*: odds for at fostret er afficeret, hvis testen er positiv (positive prædiktive odds, OAPR), og odds for at fostret er afficeret *selv om* testen er negativ (negative prædiktive odds, OANR). Også her spiller valg af risikogrænse (cut-off værdi) en afgørende rolle, som det fremgår af beregningerne i Tabel 6—G og Tabel 6—H, side 79, der viser sammenhængen mellem valgt risikogrænse og prædiktive odds. De to tabeller viser, at jo *højere* risikogrænse, jo *større* er værdien af et positivt testsvar for den gravide - men jo *mindre* er værdien af et negativt testsvar til gengæld. Også her er der modsatrettede hensyn, der skal forenes, og hvor det drejer sig om at finde den rette balance set i forhold til at testen skal give den gravide det bedst mulige handlegrundlag.

Som ledetråd for en sådan balance har arbejdsgruppen undersøgt om risikogrænsen kunne fastlægges på en sådan måde, at odds ved et positivt testsvar var af samme størrelsesorden som *a priori* risikoen blandt de *ældste* gravide (45 år, odds 1:25), og odds ved et negativt testsvar var af samme størrelsesorden som *a priori* risikoen blandt de *yngste* gravide (18 år, odds 1:1600). Herved kunne den information, testen gav, forankres i noget for de fleste gravide velkendt; de fleste gravide ved, at man ikke behøver at bekymre sig meget for at få et barn med Down syndrom, hvis man er *meget ung*, men at der er grund til at være bekymring, hvis man hører til blandt de allerældste gravide.

Af de to tabeller (Tabel 6—G og Tabel 6—H) fremgår, at man kan ville kunne komme tæt på denne balance, såfremt risikogrænsen blev fastsat omkring ~1:250. Testene fordeler de undersøgte gravide på to grupper, som kan karakteriseres således:

1) Gruppen af *testpositive*, hvor risikoen set under ét for at føde et barn med Down syndrom er lige så høj som, *eller større end*, den rene *a priori* aldersrisiko for en 43-årig gravid i.e. ~1:49 (smlgn at odds i tabel 6G for denne risikogrænse er i intervallet 1:15-1:54).

Risiko grænse	2.trim Triple	1.trim Double	1.trim NF	2.trim Triple +1	1.trim NF + sero	1+2 trim
1:50	1:14	1:13	1:8	1:12	1:6	1:5
1:100	1:25	1:23	1:14	1:22	1:10	1:7
1:150	1:36	1:31	1:20	1:31	1:14	1:10
1:200	1:45	1:40	1:26	1:40	1:17	1:13
1:250	1:54	1:47	1:33	1:47	1:20	1:15
1:300	1:62	1:54	1:39	1:53	1:24	1:17
1:350	1:70	1:62	1:46	1:60	1:27	1:20
1:400	1:79	1:68	1:51	1:67	1:30	1:22
1:450	1:84	1:74	1:57	1:73	1:33	1:24
1:500	1:93	1:80	1:62	1:79	1:36	1:25

Tabel 6—G. Odds for at føde et barn med DS, givet positiv test (OAPR) som funktion af risikogrænse (cut-off), og fordelt efter testmetode og risikogrænse (arbejdsgruppens modelberegning).

Risiko gr.	2.trim Triple	1.trim Double	1.trim NF	2.trim Triple +1	1.trim NF + Sero	1+2 trim
1:50	1:1018	1:1112	1:1310	1:1155	1:2152	1:2872
1:100	1:1262	1:1380	1:1495	1:1449	1:2606	1:3754
1:150	1:1428	1:1630	1:1650	1:1676	1:3136	1:4273
1:200	1:1650	1:1811	1:1785	1:1869	1:3487	1:4965
1:250	1:1780	1:2045	1:1885	1:2045	1:3686	1:5394
1:300	1:1939	1:2180	1:1996	1:2182	1:4191	1:5915
1:350	1:2058	1:2333	1:2050	1:2437	1:4169	1:5891
1:400	1:2192	1:2518	1:2110	1:2521	1:4466	1:6525
1:450	1:2356	1:2739	1:2257	1:2742	1:4818	1:6505
1:500	1:2430	1:2855	1:2333	1:2858	1:5229	1:7295

Tabel 6—H. Odds for at føde et barn med DS, givet negativ test (OANR) som funktion af risikogrænse (cut-off), og fordelt efter test (arbejdsgruppens modelberegning).

2) Gruppen af *testnegative*, hvori risikoen set under ét for at føde et barn med Down syndrom er *mindre end*, den rene a priori aldersrisiko for en 18-årig gravid i.e. $\approx 1:1600$ (smlgn. at odds i *tabel 6H* ved denne risikogrænse er 1:1780-1:5394).

Denne konklusion gælder dog kun for gruppen af alle gravide betragtet under ét, eller om man vil, for en hypotetisk ”gennemsnitsgravid”.

Når populationen af gravide opdeles på mindre aldersmæssige undergrupper, jf. *afsnit 6.5.3, side 80 ff.*, vil konklusionen fortsat være gyldig, dog med visse modifikationer.

	Høj risikogrænse	Lav risikogrænse
OAPR (odds)	Bedre (odds↑)	Dårligere (odds↓)
OANR (odds)	Dårligere (odds↑)	Bedre (odds↓)
DR (procent)	Dårligere (%↓)	Bedre (%↑)
FPR (procent)	Bedre (%↓)	Dårligere (%↑)

Tabel 6—I. Betydning af høj/lav risikogrænse (cut-off værdi) for OAPR (odds for affektion hvis positiv test), OANR (odds for affektion trods negativ test), samt for DR (detektionsrate) og FPR (falskpositivrate).

SAMMENFATNING VEDRØRENDE BETYDNING AF VALG AF RISIKOGRÆNSE

Det foregående viser, at valget af risikogrænse er helt afgørende for en given tests egenskaber.

En test ”har” ikke en bestemt, invariant detektionsrate, falskpositivrate eller prædiktiv værdi, men er et fleksibelt instrument, som *inden for ret vide rammer kan formgives til i større eller mindre grad at tilgodese det ene eller det andet hensyn*, men ikke fuldtud alle på en gang.

Der findes ingen universalnøgle til at afveje disse hensyn mod hinanden. Testens design burde fra et ideelt synspunkt være genstand for en samfundsmæssig drøftelse, hvilket illustreres af de følgende eksempler på vidt forskellige ønsker til en test, som kan opfyldes ved forskellige valg af risikogrænse.

Fra det traditionelle samfundsmedicinske *forebyggelsessynspunkt*, hvor hensynet til at nedbringe incidensen (forekomsten) i fødselsårgangen dominerer, ønskes frem for alt en *høj detektionsrate*, også selv om prisen herfor er en høj falskpositivrate, som udløser et højt antal invasive undersøgelser (og dermed et relativt stort tab af raske fostre (utilsigtet abort)).

Fra et *andet synspunkt*, eksempelvis begrundet i et ønske om frem for alt at undgå tab af raske fostre som følge af invasiv diagnostik, ønsker man tværtimod at *holde falskpositivrate så lav som muligt*, også selv om prisen herfor er en lavere detektionsrate og tab af prædiktiv værdi af et negativt testresultat.

Fra et *tredje synspunkt* kan rent økonomiske hensyn være afgørende. Her vil langsigtede samfundsøkonomiske hensyn tendere til at *favorisere en høj detektionsrate* selv på bekostning af prædiktiv værdi af et positivt testresultat (fordi konsekvensen beregnes at være lavere plejeomkostninger på langt sigt), hvorimod kortsigtede

drifts økonomiske hensyn vil favorisere en høj prædiktiv værdi af et positivt testresultat (fordi konsekvensen er et lavere forbrug af dyre invasive undersøgelser) – også selv om dette evt. medfører tab af detektionsrate.

Fra et *fjerde synspunkt* – som tager udgangspunkt i kvindens/parrets situation ud fra et hensyn til at de kan udøve deres selvbestemmelse på et bedst muligt informeret grundlag - vil man først og fremmest *fokuserer på de prædiktive odds*, idet man vil tilstræbe et set med parrets øjne *optimalt match mellem odds ved en positiv test, og odds ved en negativ test*. Det indebærer, at risikogrænsen på den ene side bør fastsættes således, at odds for at være afficeret ved et positivt testresultat er så høje, at dette set med den gravides/parrets øjne ofte kan berettige videre undersøgelser/ procedurer med den dertil knyttede risiko, mens risikogrænsen på den anden side også bør fastsættes så odds for at være afficeret ved et negativt testresultat er så lave, at de set med kvindens/parrets øjne kan accepteres uden at forstyrre oplevelsen af graviditeten som en normal og lykkelig foreteelse.

6.5.3.FORTOLKNING AF TESTUDSAGN, NÅR DER TAGES HENSYN TIL KVINDENS ALDERSGRUPPE

Som det blev vist tidligere i dette kapitel, indgår kvindens *a priori* aldersrisiko i den samlede beregning af testspecifik risiko. Betydningen af de biologiske markører er at *korrigere* aldersrisikoen i opadgående eller nedadgående retning. Herved fremkommer den såkaldte testspecifikke risiko (risikotallet), som er *uafhængig* af alderen. I teorien kan kvinden nu vurdere denne risiko på sin pålydende værdi. I praksis er der brug for en rettesnor, og her kommer *valg af en fast risikogrænse* igen ind. Den testspecifikke risiko kan så sammenlignes med denne, for at afgøre om den er *over* (positivt resultat) eller *under* (negativt resultat) denne grænse. Valget af denne grænse beror på en afvejning af flere tildels modstående hensyn, hvor balancen mellem odds for afficeret foster ved positivt, respektive negativt testresultat er de *for kvinden* væsentlige. Når grænsen er fastlagt, er testen blevet til en *screeningstest*^{*}. Det er imidlertid ikke nok blot at informere en kvinde om, at testen er positiv, respektive negativ. For

den enkelte kvinde vil værdien af en sådan test jo være et spørgsmål om, hvilke *odds* for affektion et positivt, respektive et negativt testresultat repræsenterer. Til forskel fra den testspecifikke risiko (testspecifikke odds), vil odds ved et positivt, respektive et negativt testresultat imidlertid variere afhængig af alder. Hvis man sammenligner ældre kvinder med yngre kvinder, vil *odds* alt andet lige være højere for de ældre end for de yngre, hvilket der må korrigeres for.

Dette er illustreret i *Tabel 6—J-Tabel 6—L, side 81*, som tager udgangspunkt i betragtning af tre tests, som på kortere sigt vurderes som realistiske tilbud i Danmark, såfremt alderskriteriet afskaffes: triplettest i 2.trimester, doubletest i 1. trimester, kombineret nakkefold+blodprøve i 1. trimester. De to førstnævnte tests tilhører gruppe-II, mens den sidste tilhører gruppe-III. Der er antaget risikogrænse = 1: 250.

Tabel 6—J viser resultatet af alderskorrektion for kombinationen af nakkefoldscanning og blodprøve. Selv de ældste kvinder vil ved et *negativt* testresultat have et odds, som er næsten lige så lavt som en 18-20 årig gravids. *Tabel 6—K og Tabel 6—L* viser bl.a., at de ældste kvinders (>40-årige) odds for at få et barn med Down syndrom trods et *negativt* testresultat er noget højere (1:600-1:800) med de to lidt svagere tests end med den kombinerede test. De nævnte odds repræsenterer dog alligevel en ti gange lavere risiko end de pågældende kvinders *a priori* risiko, og er langt under den risikogrænse, som det nuværende ”alderskriterium” repræsenterer (~1:350). Invasiv diagnostik med de anførte odds ved negativt resultat ville her repræsentere en 6-8 gange højere risiko for procedurerelateret tab af fostret end for fund af Down syndrom.

YDERLIGERE ALDERSMÆSSIG OPDELING

Hvis aldersgrupperne yderligere indsnævres, vil risikoestimer (prædiktive odds) fra et teoretisk synspunkt selvsagt kunne forfines yderligere. Effekten af et nyt opdelingsstrin vil imidlertid være langt mindre end af det foregående, og ville ikke væsentligt ændre på det ovenstående. Man ville desuden få så små grupper, at monitorering og kvalitetssikring af testenes anvendelse ville blive vanskeliggjort pga. vanskeligheder med at opnå statistisk signifikans.

* Som tidligere nævnt (*kapitel 5*) kan en screeningstest anvendes såvel i et screeningsregi (populationsundersøgelse), som på konkret indikation.

Alder	DR%	FPR%	OAPR	OANR	Før test
15-19	74.5	1.2	1:25	1:6017	1:1551
20-24	75.3	1.3	1:25	1:5814	1:1435
25-29	77.2	1.6	1:25	1:5061	1:1172
30-34	81.7	2.7	1:23	1:3622	1:679
35-39	88.5	6.4	1:20	1:2114	1:259
>40	95	17.3	1:14	1:1200	1:72
Alle	84.2	2.7	1:21	1:3686	1:607

Tabel 6—J Nakkefold+double (1.trim.), teststyrke parametre og prædiktive odds fordelt efter den gravides aldersgruppe. Fast risikogrænse = 1:250 (arbejdsgruppens modelberegning). Bemærk: nederste række i tabellen viser de beregnede vejede gennemsnit for alle gravide under ét. Yderste højre kolonne: kvindens a priori aldersrisiko (før testen).

Alder	DR%	FPR%	OAPR	OANR	Før test
15-19	46.1	2.1	1:72	1:2818	1:1551
20-24	47.5	2.3	1:72	1:2709	1:1435
25-29	51.7	3.1	1:70	1:2354	1:1172
30-34	61.9	5.8	1:65	1:1680	1:679
35-39	78.3	15.5	1:52	1:1013	1:259
>40	93.2	41.0	1:33	1:625	1:72
Alle	71.6	6.0	1:56	1:1780	1:607

Tabel 6—K Test: triple (2.trim.): teststyrke parametre og prædiktive odds fordelt efter den gravides aldersgruppe. Fast risikogrænse = 1:250 (arbejdsgruppens modelberegning). Bemærk: nederste række i tabellen viser de beregnede vejede gennemsnit for alle gravide under ét. Yderste højre kolonne: kvindens a priori aldersrisiko

Alder	DR%	FPR%	OAPR	OANR	Før test
15-19	51.4	2.1	1:65	1:3126	1:1551
20-24	52.5	2.3	1:65	1:2996	1:1435
25-29	56.5	3.0	1:62	1:2618	1:1172
30-34	66.4	5.5	1:57	1:1913	1:679
35-39	81.0	13.7	1:45	1:1181	1:259
>40	93.8	35.3	1:28	1:757	1:72
Alle	71.6	5.5	1:49	1:2045	1:607

Tabel 6—L. Test: double (1.trim.): teststyrke parametre og prædiktive odds fordelt efter den gravides aldersgruppe. Fast risikogrænse = 1:250 (arbejdsgruppens modelberegning). Bemærk: nederste række i tabellen viser de beregnede vejede gennemsnit for alle gravide under ét. Yderste højre kolonne: kvindens a priori aldersrisiko (før testen).

RELEVANS AF TEST FOR GRAVIDE I FORSKELLIGE ALDERSGRUPPER

Arbejdsgruppen forudsætter, at et givet testresultat præciseres efter følgende *skabelon*, der tager udgangspunkt i en test med nakkefoldscan-

ning + blodprøve, hos en kvinde i alderen 30-34 år:

”Positivt resultat af prøven. Fortolkning: et positivt resultat af prøven betyder for en kvinde i denne aldersgruppe (30-34 år), at odds for at føde et barn med Down syndrom er 1:23”.

”Negativt resultat af prøven. Fortolkning: et negativt resultat af prøven betyder for en kvinde i denne aldersgruppe (30-34 år), at odds for at føde et barn med Down syndrom er 1:3622”.

Såfremt kvinden ønsker det, kan informationen i stedet baseres på hendes direkte beregnede, test-specifikke risikotal, men med de i *kapitel 5* anførte begrundelser bør man som informationsstrategi konsekvent vælge at basere sig på de beregnede aldersspecifikke odds ved et positivt, respektive et negativt testresultat, og på forhånd aftale dette med den gravide (jf. også *kapitel 5, afsnit 5.4.3, side 55* vedrørende betydning af testens *screeningspotential*).^{146,147}

Med en risikogrænse ved 1:250, kan gravide uanset alder drage nytte af en af de omtalte test, men med forskellige begrundelse (se tekstboksen på modstående side).

¹⁴⁶ Et alternativ til at informere en gravid på grundlag af en klassifikation af undersøgelsesresultatet som testpositivt eller testnegativt, med de hertil knyttede prædiktive odds for en kvinde i hendes aldersgruppe, ville være at man afstod fra at klassificere kvinden som testpositiv eller testnegativ, og i stedet drøftede kvindens testspecifikke risiko, som er beregnet på baggrund af markørmålingerne. Begrundelsen kunne være, at testspecifikke risici som overstiger en bestemt fastsat risikogrænse kan være forskellige – f.eks. vil risici 1:223 og 1:41 begge være højere end en risikogrænse på 1:250 men vil – såfremt de er fundet hos to kvinder af samme alder – føre til beregning af ens prædiktive odds.

En sådan fremgangsmåde ville imidlertid ikke føre til det ønskede resultat. Dette skyldes analyseusikkerhedens størrelse, som kan belyses systematisk ved gentagne målinger i samme laboratorium og/eller målinger af samme prøve i forskellige laboratorier. Sådanne undersøgelser viser at analyseresultaterne altid vil gruppere sig omkring en midelværdi med en vis spredning, hvilket betyder at den beregnede testspecifikke risiko vil være behæftet med en tilsvarende unøjagtighed. Undladelse af at klassificere kvinder som screenpositive eller screennegative betyder endvidere, at der er at der ikke er noget veldefineret grundlag for en effektiv kvalitetskontrol og monitorering. Dette risikerer at blive til en sovepude for programmer der ikke er så effektive som de burde være.

¹⁴⁷ Christiansen M, Larsen SO. J Med Screen 2001;8:61-64.

Vedr. unge gravide

For den *unge* gravid vil et negativt testresultat ikke betyde noget videre - hun antager i forvejen (hvis hun er velinformeret), at hendes risiko er ubetydelig. Et positivt testresultat vil imidlertid betyde meget - hun antog ikke, at risikoen var så høj.

Vedr. ældre gravide

For en *ældre* gravid vil, omvendt, et positivt testresultat ikke betyde noget videre - hun antager i forvejen, at hendes risiko er høj. Et negativt testresultat vil imidlertid betyde meget - hun antog ikke, at hendes risiko var så lav.

Både *de yngste* og *de ældste* gravide kan derfor drage nytte af screeningen: de førstnævnte især fordi et positivt testsvar kan ændre deres beslutningsgrundlag afgørende; de sidstnævnte især fordi et negativt testsvar kan ændre det.

Vedr. aldersmæssige mellemgrupper.

For gravide der befinder sig mellem de to aldersmæssige yderpunkter, vil såvel et positivt som et negativt testudslag være informativt, dvs. kunne bidrage væsentligt til kvindens/parrets handlegrundlag.

Tabel 6—M. Hvilke gravide kan drage nytte af en biologisk markørundersøgelse?

En test med biologiske risikomarkører kan derfor være af værdi for en gravid, som bekymrer sig om risikoen for at føde et barn med Down syndrom, uanset kvindens alder.

Hvis der er begrænset kapacitet for en test som kombinerer nakkefoldskanning og blodprøve, bør de ældre gravide fortrinsvis tilbydes en sådan, fordi disse tests her optimerer værdien af et falsknegativt resultat.

6.5.4.KONSEKVENSER FOR ANTAL INVASIVE UNDERSØGELSER, HVIS BIOLOGISK MARKØRANALYSE ERSTATTER ALDERSKRITERIET.

Det har været et hovedhensyn for arbejdsgruppen at undersøge mulighederne for at opnå en væsentlige reduktion i antallet af invasive undersøgelser i Danmark gennem en forbedret risikovurdering. Dette hensyn er først og fremmest betinget af, at disse undersøgelser indebærer en vis risiko (1%) for at fostret, uanset om det er rask, går til grunde og tabes efter undersøgelse.

I dag udføres ca. 7000 invasive undersøgelser årligt i Danmark (1998-niveau). Ca. 55% af gravide >35 år tager mod tilbud om invasiv diagnostik (alderskriteriet).

I det følgende *antages, at* alderskriteriet afskaffes, *at* biologisk markørundersøgelse gøres tilgængeligt for enhver gravid kvinde, som ønsker sin risiko vurderet, samt *at* invasiv undersøgelse er betinget af enten et positivt testresultat i en biologisk markørundersøgelse, eller anden relevant

indikation for undersøgelsen. I relation til sidstnævnte antages, *at* 20% af de invasive undersøgelser som i dag udføres, eller ca. 1400 invasive, fortsat i en fremtidig situation, hvor adgang til ultralydundersøgelse for misdannelser ligeledes tænkes åbnet for alle kvinder, som ønsker dette, vil blive udført på andre relevante indikationer end biologiske markørtest (bl.a. på indikationen relevant ultralydfund, strukturelle kromosomforandringer, samt mistanke om alvorlige monogene sygdomme mv.). De følgende skøn bygger endvidere på den forudsætning, at risikoberegning sker på grundlag af ultralydbestemt gestationsalder (jf. tidligere), samt at undersøgelserne lægges i et ordentligt kvalitetssikret og monitoreret regi

BEREGNING UDEN KORREKTION FOR SANDSYNLIG TILSLUTNING TIL MARKØRTEST/ INVASIV UNDERSØGELSE

Ved beregningen er det i første omgang (urealistisk) antaget, at 100% af gravide vælger undersøgelse med biologisk risikomarkørtest, at 100% af de testpositive beslutter sig for invasiv undersøgelse, og at ingen testnegative vælger dette.

Antal invasive undersøgelser, som maksimalt under de opstillede forudsætninger kunne udløses af en markørtest, *såfremt den pågældende markørtest var det eneste tilgængelige alternativ*, fremgår af *tabel M*, som bygger på arbejdsgruppens modelberegninger. Alternativer med fast risikogrænse 1:250 antages at være eneste mulighed.

Under disse forudsætninger viser *Tabel 6—N, side 83*, at såfremt risikogrænsen blev fastsat ved 1:250, ville der samlet udløses 1784 invasive undersøgelser hvis alle valgte en gruppe-III test (blodprøve+ultralyd i 1. trimester), 3633 invasive undersøgelser hvis alle valgte en blodprøve i 1. trimester (double), og 3964 invasive undersøgelser hvis alle valgte triplettest i 2.trimester.

I praksis ville tallet komme til at ligge et sted mellem disse værdier, afhængig af tilgængeligheden af de forskellige test muligheder, og de gravides præferencer. Tallet 3964 kan således efter arbejdsgruppens vurdering tages som et maksimumskøn over, hvor mange invasive undersøgelser der kunne følge af biologiske markørtests, efter en afskaffelse af alderskriteriet og indførelse af et generelt tilbud om markørtest; hvorimod tallet 1784 kan tages som et minimumskøn.

Cut-off	GRUPPE II-tests				GRUPPE III-tests	
	Triple	Double	NF	Triple +1	NF+Sero	Integr
1:50	595	595	396	595	396	330
1:100	1387	1387	859	1321	727	595
1:150	2246	2114	1321	2114	1123	859
1:200	3105	2907	1850	2907	1453	1123
1:250	3964	3633	2378	3633	1784	1387
1:300	4756	4294	2973	4228	2114	1585
1:350	5483	5021	3501	4955	2444	1850
1:400	6342	5681	3964	5615	2775	2048
1:450	7002	6342	4558	6276	3039	2246
1:500	7795	6936	5021	6870	3369	2444

Tabel 6—N. undersøgelser, fordelt efter undersøgelse (test) og testens risikogrænse. Beregningstekniske forudsætninger: alle gravide vælger testen, alle test positive vælger invasiv undersøgelse, og antal og aldersfordeling af gravide = DK 1998 (arbejdsgruppens modelberegning).

Arbejdsgruppens konklusion er derfor, at selv om *alle* gravide blev tilbudt biologisk markørtest, *alle* modtog tilbuddet, og *alle* testpositive valgte invasiv undersøgelse, ville konsekvensen af dette scenarie være en reduktion fra de nuværende 7000 invasive undersøgelser årligt til mellem 3184 (=1784+1400) invasive undersøgelser årligt og 5364 (=3964+1400) invasive undersøgelser årligt, afhængig af balancen mellem *gruppe-II* og *gruppe-III* tests (se 6.4.2 rangordning af tests).

BEREGNING MED KORREKTION FOR SANDSYNLIG TILSLUTNING TIL MARKØRTEST/ INVASIV UNDERSØGELSE

Som allerede nævnt er de opstillede forudsætninger ikke realistiske, fordi der gøres forudsætning om fuld tilslutning til såvel markørtest, som invasiv undersøgelse blandt testpositive. Udenlandske erfaringer viser, at omkring 75% af gravide ønsker undersøgelse med biologisk markørtest baseret på blodprøve, og at omkring 90% af de sidstnævnte vælger invasiv undersøgelse ved positivt testresultat.¹⁴⁸ Dette støttes af de danske erfaringer fra Sønderjyllandprojektet.

Maksimumalternativ. Tages der hensyn hertil, ville der samlet i scenariet hvor *tripletest* tænkes at være eneste valgmulighed udløses 2676 invasive undersøgelser, hvortil skal lægges de antagne 1400 undersøgelser på andre relevante in-

dikationer, i alt 4076 invasive undersøgelser årligt hvis *tripletest* er eneste mulighed, mod nuværende 7000 invasive undersøgelser årligt.

Minimumalternativ. Heroverfor står scenariet, hvor nakkefoldskanning kombineret med blodprøve (*doubletest*) i 1. trimester tænkes at være eneste valgmulighed. Pga. kombinationen med ultralyd antager arbejdsgruppen, at op mod 90% af gravide ville ønske denne undersøgelse, og at 90% af testpositive ville vælge invasiv undersøgelse. Tages der hensyn hertil, vil der udløses ca. 1450 invasive undersøgelser, hvortil skal lægges 1400 invasive undersøgelser på andre relevante indikationer, i alt 2850 invasive undersøgelser årligt mod nuværende 7000 invasive undersøgelser årligt.

SAMLET VURDERING

En samlet vurdering, hvor man forestiller sig tilgængelighed af flere af de betragtede muligheder, med de ovennævnte tilslutnings-procenter, fører til, at en afskaffelse af alderskriteriet kunne reducere antallet af invasive undersøgelser fra nuværende 7000 invasive undersøgelser årligt (1998-niveau), til mellem ca. 3000 (*minimumalternativ*) og ca. 4200 (*maksimumalternativ*) invasive undersøgelser årligt. *Graden af reduktion* vil afhænge af tilgængeligheden og kapaciteten af *gruppe-III tests*. En beslutsom satsning på at indføre nakkefoldskanning kombineret med blodprøve i 1. trimester i hele landet kunne reducere antallet af invasive undersøgelser til 40% af det nuværende niveau inden for 2-3 år. Et andet perspektiv, som alene forudsætter udnyttelse af eksisterende kapacitet for ultralyd kombineret med, at alle gravide, som ønsker det, kan vælge risikovurdering baseret alene på blodprøve i 1. eller 2. trimester, fører til, at antallet af invasive undersøgelser på meget kort sigt kan nedbringes fra i dag 7000 invasive årligt (=10% af gravide) til 3500 invasive årligt (=5% af gravide).

I England, hvor anvendelse af markørscreening baseret på især blodprøve i løbet af 1990'erne er blevet rutine de fleste steder, undersøges ca. 5% af alle gravide med invasiv undersøgelse. Omregnet til danske forhold ville dette svare til ca. 3500 invasive undersøgelser, hvilket støtter de ovenstående skøn. Dette ville, sammenlignet med i dag, halvere tabet af raske fostre pga. invasiv diagnostik.

¹⁴⁸ Wald NJ, Leck I. Antenatal and neonatal Screening. O.U.P. 2000.

7. RISIKO FOR MISDANNELSER

7.1. ALVORLIGE MISDANNELSER

Arbejdsgruppen har ved sine drøftelser især koncentreret sig om misdannelser, hvor en påvisning tidligt i graviditeten kunne få reel betydning, enten for *kliniske beslutninger til gavn for fostret*, eller for *kvindens/parrets stillingtagen til evt. afbrydelse af graviditeten*, jf. *Abortlovens §3, stk. 1 nr. 3*. Ved information til en gravid kvinde/et par, som ønsker at vide noget om risikoen, må det alt andet lige antages at være denne gruppe af misdannelser, som parrets bekymringer gælder. Arbejdsgruppen har forsøgt at vurdere hyppigheden af sådanne misdannelser.

7.1.1. MISDANNELSESTATISTIKKEN

Der findes ikke nogen helt entydig definition af en strukturel misdannelse eller udviklingsdefekt, ligesom der ikke er et biologisk entydigt kriterium for en misdannelses alvorlighed. Hyppigheden af misdannelser er heller ikke et entydigt begreb. Mange indre misdannelser findes først i forbindelse med hospitalsindlæggelser under de første leveår, hvorfor oplysninger om misdannelses forekomst altid må ses i lyset af opfølgningstiden. Med en opfølgningstid på 5 år fandt en systematisk kohorteundersøgelse af over 50.000 børn, at der var større ("major") ydre eller indre misdannelser hos 4,5%¹⁴⁹. En del af disse har dog ikke større klinisk betydning og nogle er blot fundet tilfældigt.

Baseret på det danske misdannelsesregisters oplysninger om levende- og dødfødte, dødsårsagsregistret, samt landspatientregistrets oplysninger om heldøgns indlæggelser i de første leveår, findes misdannelse(r) - overvejende behandlingskrævende - hos 2,8% af fødte børn^{150,151}, såfremt der ikke havde været

provokeret abort i opgørelsesåret (1995), skønnes tallet at ville have nærmet sig 3%¹⁵².

7.1.2. AFGRÆNSNING AF ALVORLIGE MISDANNELSER

En samlet risiko på omkring 3%, jf. ovenstående, bør dog ikke lægges til grund ved information, eksempelvis hvor en kvinde overvejer om hun ønsker en ultralydundersøgelse for misdannelser. I mange af de tilfælde, som medtages i medicinalstatistikken, drejer det sig om misdannelser, som – skønt de naturligvis ikke kan betegnes som betydningsløse – dog eksempelvis kan korrigeres ved et mindre operativt indgreb efter fødslen, eller en anden form for behandling. Det drejer sig her om indgreb og forløb, som ikke stiller ekstreme krav til familiens eller barnets ressourcer, og hvor der desuden ikke er udsigt til væsentlig restdefekt (eksempelvis medfødt forsnævring af mavemunden, tyndtarmsdivertikel, almindeligt huddækket navlestrengs brok, abnorm udmunding af urinrøret, klumpfod, hofteskred mv.). Eventuelt drejer det sig om en funktionelt og æstetisk helt neutral afvigelse (f.eks. manglende anlæg af den ene nyre). Prænatal stillingtagen til *abort* kommer i relation til sådanne tilfælde slet ikke på tale, ligesom en *prænatal stillingtagen til behandlingsmulighederne* ikke har nogen konsekvenser for *barnets prognose*. Prænatal risikovurdering og diagnostik savner dermed et rimeligt rationale, og medtages sådanne tilstande i et samlet *odds*, kan det give kvinden eller parret en overdreven forestilling om størrelsen af den risiko, de reelt bekymrer sig for.

"ALVORLIGE MISDANNELSER"

En – i denne forbindelse - mere relevant afgrænsning er, at se på misdannelser, som ubehandlet er forbundet med *væsentligt øget risiko for sen intrauterin fosterdød eller neonatal død, kronisk sygelighed med væsentligt øget mortalitet i barnealderen, eller overlevelse med*

¹⁴⁹ Heinonen OP, Sloane D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton: PSG Publishing Company, 1977.

¹⁵⁰ Medicinsk fødsels- og misdannelsesstatistik 1994 og 1995. Sundhedsstatistikken 1997:6.

¹⁵¹ I alt 1987 fødte børn med misdannelser (heraf 34 dødfødte) blandt 70089 fødte børn.

¹⁵² Baggrunden for arbejdsgruppens skøn over antal provokeret abort fremgår af kapitlet om fosterdiagnostik og abort, jf. særligt figur 2-1.

betydende mentale eller fysiske deficit. Sådanne misdannelser vil i det følgende blive betegnet som *alvorlige misdannelser*. Nutidens muligheder for neonatal intensivbehandling og – kirurgi, og kirurgiske behandlingsmuligheder i opvæksten, har radikalt ændret udsigterne ved mange af disse tilstande, men det kan evt. dreje sig om store og gentagne indgreb og komplicerede behandlingsforløb med en vis mortalitet, som stiller store krav til parrets og familiens ressourcer.

Ud fra disse kriterier har arbejdsgruppen foretaget en gennemgang af de vigtigste misdannelses-kategorier (se oversigt over misdannelser *afsnit 7.2.4, side 88*). På baggrund af denne skønnes det, at en gruppe på op mod 1½% af fødselsårgangen opfylder kriterierne. Omkring en femtedel af disse er led i kromosomale syndromer, monogen sygdom mv. Fratrækkes de sidstnævnte, resterer en gruppe på omkring 1,2%.

7.1.3.ÅRSAGER TIL MISDANNELSER

Misdannelser kan optræde som enkeltmisdannelser, eller der kan være associerede, evt. multiple misdannelser. Der kendes en række forskellige årsager hertil (*figur 7-1*).

MISDANNELSER PGA. KROMOSOMAFVIGELSE, ARVELIG MONOGEN SYGDOM, ELLER EXOGENE FAKTORER

Omkring *én ud af tyve misdannelser skyldes en kromosomafvigelse* (f.eks. trisomi 13, 18, 21), og fund af en misdannelse rejser derfor omvendt en vis mistanke om kromosomafvigelse. Erfaringen viser f.eks., at ved fund af en hjertefejl er odds for kromosomafvigelse hos fostret ud fra en gennemsnitsbetragtning omkring 1:20. Efter hjertefejlens nærmere art kan odds stilles nøjagtigere – fund af en defekt i skillevæggen mellem hjertets hovedkamre (VSD) indikerer f.eks., at odds for Down syndrom er 1:13. Ved læbe-ganespalte er odds for autosomal trisomi omkring 1:14, ved mellemgulvbrok, 1:10; ved bugvægsbrok af typen omfalocoele, 1:7; og ved bugvægsbrok af typen gastroschise, samt ved hydrocephalus, omkring 1:50.

Med omtrent *tilsvarende hyppighed optræder en misdannelse som et led i manifestation af monogen arvelig sygdom*, evt. kan der foreligge en mikrodeletion, som arvemæssigt kan sidestilles hermed. I enkelte tilfælde er

misdannelsen så karakteristisk, at diagnosen kan stilles med ret stor sandsynlighed.

Endelig *skyldes en lille gruppe på omkring én ud af tyve misdannelser specifikke environmentale faktorer* (teratogener), f.eks. rubella (røde hunde) hos moderen, lægemidler (valproat, fenytoin) og rusmidler (alkohol).

Langt den største del af misdannelser – omkring 80% - *falder uden for de ovennævnte kategorier. I mange tilfælde drejer det sig om såkaldt polygen-multifaktoriel ætiologi*, i andre kendes ingen sikker forklaring.

MISDANNELSER MED POLYGEN-MULTIFAKTORIEL¹⁵³ ELLER UFORKLARET BAGGRUND

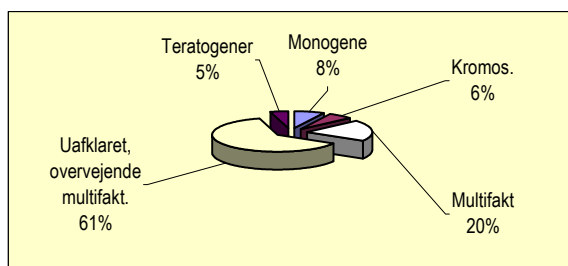
Disse misdannelser forekommer i reglen sporadisk i en familie, men i nogle tilfælde er der kendte fortilfælde, evt. ligefrem tegn på en vis ”familial ophobning”.

Blandt disse misdannelser forekommer nogle i befolkningen med en ret konstant hyppighed over tid, og på tværs af landegrænser, hvilket kan indicere, at genetiske forhold som hovedregel spiller en relativt større rolle, end environmentale faktorer. Det gælder eksempelvis *hjertermisdannelser*, hvor der også ses en betydelig grad af konkordans mellem enæggede tvillinger (ca. 25%).

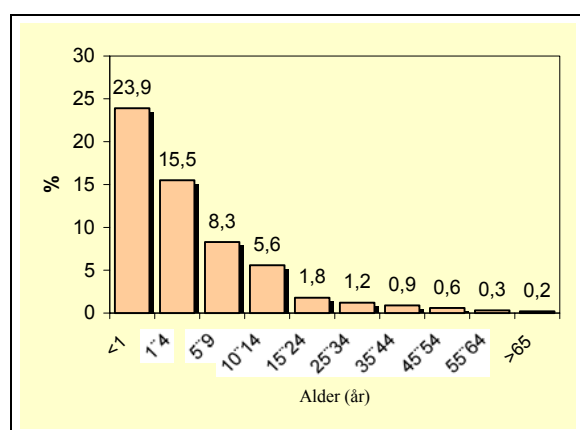
Andre af disse misdannelser forekommer med stærkt vekslende hyppighed over tid og i forskellige lande, hvilket kan indicere, at faktorer i miljøet generelt spiller en større rolle. Det gælder eksempelvis de såkaldte *neuralrørsdefekter* (bl.a. rygmarvsbrok), hvor konkordansen blandt enæggede tvillinger også er ret lav (5-6%), og hvor miljøfaktorer i nogle tilfælde er påvist (jf. folinsyres betydning for hyppigheden af neuralrørsdefekt).

Forståelsen af misdannelsers ætiologi er langt mindre end forståelsen af grundlaget for de monogene sygdomme og kromosomale syndromer. Ofte er der her tale om en kompleks kausalitet, hvori indgår såvel genetiske, som ikke-genetiske (environmentale) faktorer.

¹⁵³ [OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man](#) (vælg OMIM database; skriv: multifactorial).



Figur 7—1. Skøn over fordeling af misdannelser efter årsag.¹⁵⁴



Figur 7—2. Procentandel af dødsfald som var associeret med medfødt anomali, fordelt efter alder. Baseret på Yang et al 1997¹⁵⁵.

Symbolisk kan man udtrykke denne komplekse kausalitet i en slags "ligning":

$$F = G + E$$

som symboliserer, at fænotypen (F) er summen af genetiske (G) og environmentale/miljørelaterede (E) faktorer¹⁵⁶. Den genetiske komponent i denne "ligning" antages som hovedregel ikke at repræsenteres af et enkelt dominerende gen, men af flere, evt. multiple geners indvirken og interaktion. Den environmentale komponent i "ligningen" formodes ligeledes ofte at kunne opdeles på en

¹⁵⁴ Lucile Packard Children's Hospital Overview of Birth defects.

¹⁵⁵ Yang Q, Khoury MJ, Mannino D. Trends and patterns of mortality associated with birth defects. Genet Epidemiol 1997;14(5):493-505. I let modificeret form: www.cdc.gov/genomics/info/reports/trends.html

¹⁵⁶ Environmentale faktorer skal forstås bredt – omfatter således også det intrauterine miljø.

række forskelle bidrag, som hver for sig kun har ringe effekt, men som tilsammen kan påvirke fænotypen. Summen af disse virkninger antages at bestemme et individs *disposition til misdannelse* (liability). Denne disposition antages at fordele sig i befolkningen efter en normalfordeling, hvor der vil være en vis *tærskelværdi*, der afgør om misdannelsen efter de konkrete omstændigheder udvikles. Hvis summen af genetiske og environmentale bidrag er lavere end tærskelværdien, optræder misdannelsen ikke. Hvis den er højere, optræder misdannelsen¹⁵⁷. Misdannelser er således efter denne anskuelse både polygent og multifaktorielt bestemt.

Denne model kan teoretisk redegøre for, at misdannelser i nogle tilfælde kan være familiære uden at have en karakteristisk arvegang. Den kan også anvendes til at beregne tentative skøn over gentagelsesrisici blandt slægtninge til en proband¹⁵⁸, ligesom den kan belyse en række andre karakteristiske forhold vedrørende misdannelser

7.2.FOSTRETS PROGNOSE VED ALVORLIGE MISDANNELSER

Udsigterne for et foster/barn med en alvorlig misdannelse beror ikke alene på misdannelsens karakter, men ofte og evt. i højere grad på tilstedeværelsen af associerede misdannelser.

For en *given misdannelse* vil prognosen således kunne variere over et stort spektrum afhængigt af, om misdannelsen forekommer som et *isoleret fund* hos barnet (evt. ledsaget af enkelte mindre betydende andre misdannelser), om den forekommer på baggrund af en *kromosomfejl* hos barnet (især autosomal trisomi), eller om der uden kendt ætiologi findes *multiple associerede*

¹⁵⁷ Falconer DS. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. Ann Hum Genet (London) 1965;29:51-76.

• Betegnelsen polygene tilstande reserveres for de tilstande, hvor det environmentale bidrag er minimalt eller nul.

¹⁵⁸ Teoretisk forventes, at risikoen blandt 1. grad slægtninge vil være $\sqrt{f}$, hvor f = sygdomsincidens i befolkningen. Hvis f.eks. $f = 0,1\%$, forventes en R1-risiko på $\sim 3\%$. Hvis $f = 1\%$, forventes en R1-risiko på $\sim 10\%$.

misdannelser. Den stigende udbredelse af prænatal diagnostik for fostermisdannelser fører til, at de børn, som fødes, i højere grad har isolerede misdannelser, og dermed udgør en selektiv lavrisikogruppe i forhold til de primært uselekterede materialer i ældre opgørelser¹⁵⁹.

7.2.1. TILSTANDE, HVOR DER KAN STILLES EN GOD PROGNOSE

Hvis man ser bort fra tilfælde, hvor en påvist misdannelse skyldes autosomal trisomi, alvorlig arvelig monogen sygdom, eller multiple associerede misdannelser, kan der i ganske mange tilfælde – forudsat optimal behandling i et højt specialiseret regi – stilles en gunstig prognose for barnet, hvor en eller flere operationer kan forventes at korrigere tilstanden, så barnet har udsigt til en stort set normal tilværelse (dette underbygges nærmere af den systematiske gennemgang i afsnit 7.2.4, side 88). Tilfælde med god prognose vil omfatte *ni tiendedele af læbe-ganespalte misdannelser* og *hjerteskillevægsdefekter* (atrieseptum defekt (ASD), ventrikelseptum defekt (VSD)), *milde til moderate varianter af diaphragmahernie* (defekt i mellemgulvet, hvor bugorganer trænger op i brysthulen) og *esophagusatresi* (afbrydelse af spiserøret; kun sjældent prænatalt påviselig), langt de fleste tilfælde af *gastroschise* (åbent bugvægsbrok), en *lille del af omphalocele* tilfælde (bugvægsbrok), de *fleste lave intestinale atresier* (afbrydelse af tarmen), samt *mildere varianter af obstruktiv uropathi* (misdannelser af nyrer-urinvejene, som hæmmer afløbet).

TILSTANDE HVOR PRÆNATAL DIAGNOSE EVT. KAN OPTIMERE BARNETS PROGNOSE

I adskillige af de nævnte eksempler på misdannelse med en *betinget god prognose* er barnets liv umiddelbart truet efter fødslen, således at en hurtigt iværksat, optimal behandling er nødvendig. En forud planlagt fødsel på højt specialiseret sygehus, hvor neonatologisk herunder neonatalkirurgisk ekspertise er for hånden, vurderes derfor fra et fagligt synspunkt alt andet lige at give de bedste chancer for barnets overlevelse, samt for at minimere postoperativ sygelighed. Eksempler herpå er *gastroschise*, *omphalocele*, *diaphragma-hernie*,

esophagus atresi og *andre intestinale atresier*, *Steno-Fallot tetralogi*, *transposition af de store kar*, mfl.¹⁶⁰

7.2.2. TILSTANDE, HVOR PROGNOSEN ER HÅBLØS ("LETALE MISDANNELSER").

Som et diametralt modsat prognostisk yderpunkt kan anføres tilfælde, hvor udsigterne for barnet er ganske håbløse, enten som følge af den påviste misdannelses karakter (ex. *anencephali* (manglende storhjerneudvikling), *ectopia cordis* (hjertet anlagt uden for kroppen), *bilateral renal agenese* (begge nyrer mangler), eller pga. *kombination med autosomal trisomi 13, 18*, eller endelig fordi misdannelsen er kombineret med *multiple andre misdannelser*, heriblandt svære. Sådanne tilfælde omfatter tilsammen efter arbejdsgruppens skøn omkring 15-20% af hele gruppen af større behandlingskrævende misdannelser. Såvel autosomal trisomi 13 som 18 er selvstændigt betragtet uforenelige med længere overlevelse efter fødslen. Prænatal diagnose af disse tilstande fører erfaringsmæssigt så godt som altid til, at kvinden/parret beslutter sig for at søge svangerskabet afbrudt ved provokeret abort.

7.2.3. TILSTANDE, HVOR PROGNOSEN TRODS BEHANDLING ER SVÆR AT STILLE

Et betydeligt antal større behandlingskrævende misdannelser, som diagnosticeres prænatalt, vil ikke kunne klassificeres entydigt som *enten* prognostisk gode *eller* prognostisk håbløse tilstande. Disse intermediære tilstande er ofte meget komplicerede såvel fra et rådgivningsmæssigt synspunkt, som med hensyn til forældrenes overvejelser. I nogle tilfælde kan det dreje sig om en tilstand, hvor den neonatale dødelighed trods tidlig operation fortsat er høj, men hvor prognosen blandt de *overlevende* er ganske god, evt. helt uden blivende defekt (eksempelvis *stort diaphragmahernie*). I andre

¹⁵⁹ Dykes EH, Fisher RM. Impact of prenatal diagnosis on neonatal surgery. *Semin Neonatol* 1996;1:177-184 (abstract).

¹⁶⁰ Kirurgisk behandling af fostret under graviditeten vil kun helt exceptionelt kunne komme på tale i Danmark (afslutning af fostrets nyrer med kateter fra urinblæren til fostervandshulen). Øvrige kirurgiske behandlingsmuligheder er endnu rent eksperimentelle, og skønnes ikke at kunne blive rutine inden for de nærmeste år.

tilfælde er der god udsigt til at redde barnets liv, men radikal operation er ikke mulig; et eller flere palliative indgreb kan give en god livskvalitet i mange år, men nogen "garanti" herfor kan ikke gives, og det kan også gå den modsatte vej (eksempler: *hypoplastisk venstre hjerte, truncus arteriosus, uni-ventrikulære defekter*). I atter andre tilfælde kan en eller flere operationer stabilisere tilstanden og primært sikre overlevelsen, men sandsynligvis med udsigt til svære varige funktionsdefekter og et omfattende varigt behandlings-/plejebæbehov (eksempelvis de sværeste tilfælde af obstruktiv uropathi med nyreinsufficiens, eller et større thoracalt eller lumbalt myelomeningocele). Endelig kan den prognostiske vurdering ved kombinationer af flere misdannelser hos samme barn, evt. multiple i flere organsystemer, være særdeles vanskelig. Inddragelse af neonatalkirurgisk ekspertise kan her være påkrævet for at fastlægge prognosen, ligesom stærkt belastende ventetider for svar på invasiv diagnostik bør undgås i det mulige omfang (stærk indikation for anvendelse af "hurtigmetoder" som supplement til karyotypen: FISH, Amnion-PCR, evt. direkte CVS). Såfremt forældrene beslutter sig for at gennemføre svangerskabet, bør der ske en løbende og detaljeret rådgivning af forældrene i et samarbejde mellem neonatalkirurger, obstetrikere og neonatologer, så forældrene er ordentlig forberedt på de undersøgelser og kirurgiske indgreb, som vil komme på tale, ofte umiddelbart efter fødslen.

Oversigt: misdannelser

7.2.4. DE FORSKELLIGE MISDANNELSER

HJERTEFEJL MV.^{161, 162}

Hjertemisdannelser er den største gruppe af enkeltmisdannelser. Oftest angives hyppigheden blandt levendefødte til 0.8%. Når åbentstående ductus arteriosus (som ikke kan diagnosticeres ved prænatal diagnostik¹⁶³) trækkes fra, bliver incidensen 0.7% (7:1000) blandt levendefødte¹⁶⁴). Denne gruppe omfatter et spektrum af sværhedsgrader – fra defekter, hvor barnet uden behandling kan trives nogenlunde normalt i en årrække, til defekter, som er så alvorlige, at den nyfødtes liv er umiddelbart truet.

PROGNOSE VED MEDFØDTE HJERTE FEJL.

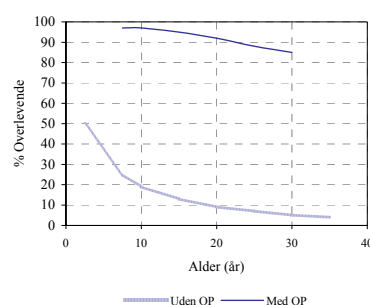
De seneste årtiers udvikling indenfor diagnose og kirurgisk behandling har medført en dramatisk forbedring med hensyn til overlevelse og livskvalitet for børn med alvorlige hjerte misdannelser.

¹⁶¹ [MEDLINEplus: Congenital Heart Disease](#)

¹⁶² [March of Dimes: Congenital Heart Defects](#)

¹⁶³ I fosterlivet "shuntes" fostrets blod uden om lungekredsløbet via en åbentstående forbindelse mellem de store blodårer (ductus arteriosus). Forbindelsen lukkes normalt kort efter fødslen. I nogle tilfælde (øget hyppighed blandt præmature) er lukningen forsinket eller helt udeblivende. Hos en del er medicinsk behandling tilstrækkelig til at fremkalde lukning (indomethacin); hvis dette ikke hjælper, kan shuntten lukkes operativt. Det er et effektivt indgreb med lav risiko.

¹⁶⁴ [Boughman J, Berg K, Astemborski J, et al. Familial risks of congenital heart disease in a population based epidemiological study. Am J Med Genet 1987;26:839-849 \(abstract\).](#)



Figur 7-3. Overlevelse med og uden operation for Steno-Fallot Tetralogi. Kilde: Yale School of Medicine (USA).¹⁶⁵

I 1960'erne og 1970'erne var risikoen for at dø efter operation for medfødt hjertesygdom (alle typer under ét) omkring 30%, mens den i dag er omkring 5%. Forudsat optimal behandling og overvågning, og forudsat at en misdannelse ikke er led i et multipelt misdannelses syndrom, eller betinget af en kromosomanomali eller monogen sygdom, kan prognosen for de kvantitativt mest betydende hjertemisdannelser i grove træk beskrives på følgende måde.

GOD PROGNOSE (2,5:1000)

Hertil hører bl.a. børn med en isoleret defekt af skillevæggen mellem hjertekamre (VSD) eller mellem forkamre (ASD). Disse defekter er i dag radikalt operable. Børn med opererede atrieseptum defekter har sjældent problemer af nogen art, og det samme gælder børn som er opereret tidligt for en ukompliceret ventrikelseptum defekt.

GOD PROGNOSE, DOG MED VISSE INDSKRÆNKNINGER I LIVS FØRELSEN (2:1000)

Denne gruppe omfatter bl.a. børn med *forsnævret aortabue* (coarctatio aortae), eller *forsnævret lungearterie* (pulmonalstenose). Efter (evt. gentagen) operation for forsnævring af aortabuen (coarctatio) vil de fleste som voksne

¹⁶⁵ [Yale School of Medicine: Survival in Tetralogy](#)

kunne klare almindelig fysisk belastning, herunder en række sportsgrene, ligesom graviditet oftest vil kunne gennemføres uden problemer. Det er muligt, men ikke bevist, at tidlig diagnose er af betydning for prognosen¹⁶⁶. Ved forsnævring af lungearterien (pulmonalstenose) er prognosen med optimal behandling nogenlunde som ved aortastenose.

GOD, PROGNOSE MEN INDSKRÆNKNINGER I LIVS FØRELSEN, KOMPLIKATIONER SOM KAN BEHANDLES MEDICINSK ELLER OPERATIVT (1,5:1000)

Denne gruppe omfatter bl.a. *Steno-Fallot tetralogi*¹⁶⁷, *ombytning af de store blodårer*, *univentrikulære defekter*, og *truncus arteriosus*. Steno-Fallot tetralogi, som kombinerer flere misdannelser, var tidligere en af de mest frygtede medfødte hjertefejl (de klassiske hugsiddende "blå børn"), med en middellevetid på to år. Med moderne hjertekirurgi er prognosen radikalt ændret, idet næsten alle kan opereres med godt resultat, både umiddelbart og på langt sigt (Figur 7—3, side 88). I mange henseender vil livsførelsen kunne blive normal – i nogle tilfælde endog med vellykket gennemførelse af graviditet. De stærkt forbedrede udsigter er dog ikke ensbetydende med en ganske problemfri tilværelse. På længere sigt kan forventes problemer, som dels er følger af selve de(t) kirurgiske indgreb, dels hænger sammen med aldersbetinget slitage på hjerte, lunger og kredsløb. Kun de færreste vil kunne klare større sportsbelastninger, og der vil ofte kunne være problemer f.eks. i form af rytmeforstyrrelser eller svækkelse af hjertets kontraktionskraft, som kræver medicinsk behandling.

En omtrent tilsvarende prognose er der i dag efter operation for *ombytning af de store kar der fører fra hjertet til henholdsvis lungekredsløb og store kredsløb*. Også her kan der være problemer med hjerterytmie og pumpefunktion, som kræver medicinsk behandling. Generelt må disse patienter holde sig fra konkurrencesport. Men selv i denne gruppe er graviditet i nogle tilfælde gennemført med godt resultat. Prænatal diagnose menes at reducere såvel præ- som postoperativ mortalitet hos disse børn¹⁶⁸, og muligvis også hos børn med andre misdannelser af sammenlignelig sværhedsgrad¹⁶⁹.

USIKKER PROGNOSE, ISÆR PÅ LANGT SIGT; IKKE RADIKALT OPERABLE (1:1000)

Univentrikulære defekter omfatter forskellige hver for sig sjældne misdannelser, som har det til fælles, at de medfører underudvikling af et af hjertets hovedkamre (ventrikler). Et eksempel er *hypoplastisk venstrehjerte syndrom*, hvor der er underudvikling af hele venstre hjertehalvdel, herunder også aorta og aortaklapperne. Returbloet fra lungerne må flyde gennem en åbning i atriaseptum. Den højre ventrikel pumper blod ud i pulmonalarterien, og blodet når så aorta gennem en åbentstående ductus arteriosus (derfor holder man ductus åben ad medicinsk vej, indtil aflastende operation kan gennemføres (såk. *ductus-afhængig* hjertefejl). Allerede kort efter fødslen giver denne tilstand symptomer med askegrå kulør og åndedrætsbesvær. Døden indtræder i løbet af dage eller få måneder, hvis tilstanden ikke behandles.

¹⁶⁸ Bonnet D, Coltri A, Butera G, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999;99:916-18.

¹⁶⁹ Copel JA, Tan AS, Kleinman CS. Does prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short term outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:237-241.

Tilstanden selv efter vellykket (aflastende) operation kræver livslang medicinsk overvågning af tilstanden, selv om nogle kan føre et relativt normalt liv inden for ret snævre rammer for fysisk aktivitet. De fleste patienter vil have kroniske problemer f.eks. i form af tilbøjelighed til cyanose, kronisk træthed, og infektioner, herunder øget risiko for hjertebetændelse (endocardit). Gennemførelse af graviditet er set, men hører absolut til sjældenhederne. Arytmi- og insufficienskomplikationer kræver medicinsk behandling. *Hjerte transplantation* er i sidste ende en mulighed.

En tilstand af sammenlignelig sværhedsgrad er *Truncus arteriosus*, hvor barnet fødes med én fælles aorta og a pulmonalis, som udspringer oven over en meget stor ventrikel septum defekt (VSD). Tidlig operation med lukning af septumdefekten og aflastning af det pulmonale kredsløb er nødvendig. Prognosen minder om prognosen ved de nævnte univentrikulære defekter.

Mange associerede misdannelser, kromosomafvigelse, samt primær hjerteinsufficiens, forringer denne prognose yderligere¹⁷⁰.

AFBRYDELSER AF TARM KANALEN (INTESTINALE ATRESIER MV.).

En række forskelligartede udviklingsdefekter kan medføre lokaliseret afbrydelse af tarmkanalen, hvor to blinde ender dannes, evt. forbundet med en streng. Tilsammen forekommer disse defekter hos 1:2000. I halvdelen af tilfældene er defekten lokaliseret i spiserøret, de resterende fordeler sig især på tolvfingertarmen, tyndtarmen, og endetarmen. Hos op mod halvdelen af fostre med spiserørsatresi er der associerede misdannelser. Ved atresi

¹⁶⁶ Chang AC, Huhta JC, Yoon Gy, et al. Diagnosis, transport and outcome in fetuses with left ventricular outflow tract obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:841-48.

¹⁶⁷ Marquis RM. Longevity and early history of tetralogy of Fallot. *Br Med J* 1956;1: 819

¹⁷⁰ Fesslova V, Nava S, Villa L. Evolution and long term outcome in cases with fetal diagnosis of congenital heart disease: Italian multicentre study. *Heart* 1999;82:594-99.

af tyndtarmen er der associerede misdannelser hos 5-10%. Ved anal atresi er der associerede misdannelser hos 40%, især urologiske. Eventuelt er atresien led i det såkaldte VATER¹⁷¹/VACTERL syndrom¹⁷². Kun spiserørsatresien omtales nærmere her.

SPISERØRSATRESI

Ved spiserørsatresi¹⁷³ kan den nyfødte ikke tage føde, har opkastninger og spytflod. Kontinuitetsbruddet på tarmens lumen ledesages er desuden i de fleste tilfælde kompliceret af en fistel (åben forbindelse) fra spiserøret til luftvejene. På grund af fistlen til luftvejene er der stor risiko for lungekomplikationer.

PROGNOSE VED SPISERØRSATRESI.

Spiserørsatresi er en dramatisk og umiddelbart livstruende tilstand. Næsten alle disse børn døde kort efter fødslen, indtil omkring 1970. Kirurgisk behandling har imidlertid også her ført til en radikalt ændret prognose, ihvertfald hvor der ikke er multiple associerede misdannelser. Den forbedrede prognose skyldes dels forbedring af kirurgisk teknik, dels bedre præoperativ forberedelse, skånsommere anæstesi, og neonatal intensivbehandling.

Hurtig korrekt diagnose med planlagt fødsel nærvædt, eller hasteoverflytning til, et højt specialiseret kirurgisk regi, vurderes generelt at have væsentlig betydning for barnets udsigt til at overleve. Prænatal diagnostik med planlægning af umiddelbar operation i neonatalperioden antages at mindske risikoen for komplikationer i form af aspiration, perforation eller

svære elektrolytforstyrrelser¹⁷⁴. Nyre skøn angiver, at overlevelsen nærmer sig 100%, hvis der ikke er svære associerede misdannelser. Dette gælder i højt specialiserede centre selv for præmature med fødselsvægt ned til 1500 gram¹⁷⁵. Omkring halvdelen af børnene udvikler dog behandlingskrævende reflux-symptomer efter operation.

LÆBE--GANESPALTE MISDANNELSER

De fleste estimater af hyppigheden i vestlige lande er omkring 1,5:1000, med en overvægt af drenge (3:2). Hyppigheden i Danmark angives nu noget højere, ca. 1:500^{176,177}. Dette kan evt. tildels hænge sammen med en mere nøjagtig registrering, som også medtager de helt milde former i form af et lille hak gennem læben, en afvigelse i tandstilling, eller en spaltet drøbel. I en række lande, også Danmark, er der tegn på, at prævalensen er stigende - måske pga. flere ældre fødende.

Isoleret læbespalte, isoleret ganespalte, og kombineret læbe-ganespalte udgør hver for sig op mod 1/3. I de svære tilfælde drejer sig om komplet, ensidig eller dobbeltsidig spaltning af læbe og/eller gumme og/eller hårde og bløde gane, så næse- og mundhule i de mest udtalte tilfælde er rumligt forenet. Cirka 10 procent af børnene har også andre misdannelser, oftest af hænder, fødder, rygsøjle, kranie eller hjerte.

PROGNOSE VED LÆBE-GANESPALTE MISDANNELSER

Med centraliseret behandling i højstspecialiseret regi (som i Danmark), er prognosen, hvis der ikke er associerede misdannelser eller kromosomanomali, særdeles god. Behandlingen strækker sig med etapevise indgreb ofte over hele barnealderen.

Behandlingen omfatter foruden højt specialiseret kirurgi også et teamwork med talepædagogisk, orto-odontologisk, pædiatrisk, psykologisk, samt evt. børnepsykiatrisk ekspertise. En prænatalt stillet diagnose af læbegummeganespalte misdannelse må antages at være uden betydning for barnets prognose efter fødslen.

INDRE BROK FRA BUGHULEN TIL BRYSTHULEN (DIAFRAGMAHERNIE)

Medfødt diaphragmahernie (indre brok fra bughulen til brysthulen) forekommer hos 1:2500 levendefødte. Tilstanden skyldes defekt lukning af brystkassens mellemgulv (lukningen finder normalt sted i slutningen 12. uge). Herved opstår der mulighed for, at tarmene samt evt. bugorganer (lever) displaceres op i brysthulen, hvorved lungeudviklingen og i svære tilfælde også hjertets vækst hæmmes. Ved fødslen er barnets hjerte- og lungekapacitet derfor ofte utilstrækkelig til, at det kan overleve uden intensiv understøttende behandling og et eller flere operative indgreb.

PROGNOSE VED DIAFRAGMAHERNIE.

Den kombinerede præ- og postoperative mortalitet i en postnatalet uselekeret population af børn med denne tilstand er næppe over 50%¹⁷⁸. I materialer som kun medtager børn som overlevede fødslen og den umiddelbare neonatalperiode, herunder transporten til højspecialiseret afdeling, er overlevelsen formentligt

¹⁷⁴ Romero R, Ghidini A, Costigan K, et al. Prenatal diagnosis of duodenal atresia: does it make any difference? Obstet Gynecol 1988;71:739-41.

¹⁷⁵ Spitz, Lewis: Esophageal Atresia: Past, Present, and Future. Journal of Pediatric Surgery 1996; 1:2:19-25.

¹⁷⁶ Jensen BL, et al. Cleft Lip and Palate in Denmark, 1976-1981: Epidemiology, variability, and early somatic development. Cleft Palate Journal 1988; 25:258-269.

¹⁷⁷ Andersen M. Læbe-ganespalte. www.netdoktor.dk

¹⁷¹ Quan L, Smith D. The Vater association vertebral defects, anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, radial and renal dysplasia: a spectrum of associated defects. J Pediatr 1973, 82:104.

¹⁷² [Socialstyrelsen \(Sverige\). VACTERL](http://Socialstyrelsen (Sverige). VACTERL)

¹⁷³ Department of Surgery, University of Minnesota. Esophageal Atresia

¹⁷⁸ [Stringer MD. Antenatal surgery for congenital diaphragmatic hernia. Semin Neonatol 1996;1:185-192 \(abstract\).](http://Stringer MD. Antenatal surgery for congenital diaphragmatic hernia. Semin Neonatol 1996;1:185-192 (abstract).)

meget højere¹⁷⁹. Overlevelse i tilfælde, hvor herniet er kombineret med hjertemisdannelse og/eller kromosomafvigelse, ses sjældent.

Eksperimentel føtal behandling.

Eksperimentel behandling *in utero* er forsøgt i en del tilfælde, hvor udsigterne er bedømt som helt håbløse. Det omfatter intrauterin operation, evt. kombineret med «plugging» (propning) af trachea for at stimulere lungeudviklingen¹⁸⁰, samt, for at stimulere lungerudviklingen, glucocorticoid behandling efter samme principper som anvendes for at stimulere lungemodning hos præmature nyfødte¹⁸¹. Sidstnævnte har vist sig meget effektivt i dyreforsøg¹⁸², men det er ikke dokumenteret, at behandlingen giver signifikant overlevelse hos mennesker.

UDVIKLINGSDEFEKTER AF URINVEJENE MED HÆMMET AFLØB FRA NYRERNE (FØTAL HYDRONEFROSE)

Ganske mange børn har anomalier af urinvejene (og evt. genitalia), men kun hos omkring 1:1000 er der tale om så svære abnormiteter, at de truer fostrets liv. Fostrets nyrefunktion etableres normalt tidligt under graviditeten. Fostret "drikker" fostervandet, og tisser urin, som udtømmes i fostervandet. Hvis denne udskillelse af urin er blokeret, svulmer urinveje foran forhindringen op, trykket stiger, og

nyrevævets funktion er potentielt truet. Årsagen til obstruktion er hos 2/3 en forsnævring ved overgangen mellem nyrebækkenet og urinlederen, i nogle tilfælde betinget af tryk udefra, f.eks. et blodkar; hos de resterende 1/3 skyldes hydronefrosen ofte en hypertrofisk vævslap som blokerer for den åbning, hvor urinen tømmer sig fra blæren ned i urinrøret (posterior urethral valvulus)¹⁸³. I svære tilfælde svulmer fostrets blære op, med stigende tryk i urinveje og risiko for sekundær beskadigelse af begge nyrer. Erfaringen viser, at i nogle tilfælde aftager en prænatalt diagnosticeret obstruktion spontant, i andre kan den forværres og medføre nyresvigt hos den nyfødte eller i tidlig barnealder. Gentagne kontroller af tilstanden vil derfor ofte komme på tale, før en endelig prognose kan stilles for det enkelte tilfælde.

PROGNOSE VED FØTAL HYDRONEFROSE

Nogle nyfødte med svær hydronefroze har problemer med vejrtrækningen, feber, urinvejsinfektion, evt. nyresvigt allerede ved fødslen. Behandlingen retter sig i første omgang mod at behandle disse komplikationer, idet urinvejsobstruktionen derefter søges korrigeret operativt. Operationen går ud på, at korrigere det forsnævrede eller malfungerende område, som forårsager obstruktionen, med etablering af ny forbindelse mellem urinlederen og nyren eller blæren. Operationen lykkes i langt de fleste tilfælde, og hos ældre børn kan den i nogle tilfælde udføres laparoskopisk.

Eksperimentel føtal behandling.

I sjældne tilfælde med lavtsiddende obstruktion kan hydronefrosen være så svær, at sandsynligheden for længerevarende overlevelse efter fødslen, hvis der ikke gøres noget, er meget lille. I disse tilfælde kan det

forsøges at aflaste nyrerne, mens fostret endnu er i livmoderen. Det sker ved en ultralydvejledt teknik, hvor der indlægges et kateter (rør) mellem fostrets urinblære og det væskefyldte rum, som omgiver fostret (amnion). Derved ledes urinen ud i amnionvæsken indtil fødslen er sket. Efter fødslen kan obstruktionen aflastes operativt. Dette er det mest succesfulde indgreb blandt de til nu kendte former for føtal kirurgi, og det eneste intrauterine indgreb, der foretages i Danmark.

Egentlig operation *in utero* er i udlandet forsøgt i sjældne tilfælde, hvor begge nyrer er svært beskadiget, og hvor man frygter at der både er nyresvigt og lungehypoplasi¹⁸⁴. En mindre serie med opfølgning til 2-års alder tyder på, at prognosen med operation for de sværeste tilfælde ikke er helt dårligt. Børnene vil få et kronisk behandlingsbehov efter fødslen, men nogle vil kunne få normal nyrefunktion og normal kognitiv udvikling, og kunne deltage i sædvanlige aktiviteter i barndommen¹⁸⁵.

NEURALRØRSEFEKT¹⁸⁶

Neuralrørsdefekt er manglende sammenvoksning i det tidlige fosterliv af de strukturer som omgiver og beskytter centralnervesystemet (hjerne og rygmarg). Hyppigheden er herhjemme – når tilfælde af provokeret abort medtages – ca. 1:1000 fødte¹⁸⁷. Halvdelen af disse børn har

¹⁷⁹ [Children's Hospital of Philadelphia \(2002\). Congenital diaphragmatic hernia.](#)

¹⁸⁰ Clark RH, Hardin WDJ, Hirschl RB, Jadsic T, Langham Jr MR, et al. Current surgical management of congenital diaphragmatic hernia: a report from The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg* 1998; 33:1004-9.

¹⁸¹ [Losty PD, Donahoe PK, Schnitzer JJ. Semin Neonatol 1996;1:193-202 \(abstract\)](#)

¹⁸² Schnitzer JJ, Hedrick HL, Pacheco BA, Losty PD, Ryan DP, Doody DP, et al. Prenatal glucocorticoid therapy reverses pulmonary immaturity in congenital diaphragmatic hernia in fetal sheep. *Ann Surg* 1996;224:430-39.

¹⁸³ Obstruktion pga. posterior urethral valvulus afficerer kun drenge. Konkordante tvillinger og søskende er set i nogle tilfælde, hvilket indikerer en genetisk komponent.

¹⁸⁴ Adzick NS, Harrison MR. Fetal surgical therapy. *Lancet* 199x;343:697-902.

¹⁸⁵ Freedman AL, Johnson MP, Smith CA, Gonzales R, Evans MI. Long-term outcome in children after antenatal intervention for obstructive uropathies. *Lancet* 1999;354:374-77.

¹⁸⁶ [Ellenbogen RG. Neural Tube Defects in the Neonatal Period. Emedicine World Medical Library 2002.](#)

¹⁸⁷ Medicinsk fødsels- og misdannelsesstatistik 1994 og 1995. Sundhedsstatistikken 1997:6;57.

anencephali/acrani (underudviklet storhjerne og kranium). I de resterende tilfælde drejer det sig om rygmarvsrelaterede defekter (spina bifida med udposning (brok) af rygmarvshinde/ rygmarv).

ANENCENPHALI

Anencephali, som skyldes fejludvikling i perioden 16-26 dage efter befrugtningen, er den alvorligste form for neuralrørsdefekt. Det er tillige den hyppigste svære misdannelse af centralnervesystemet. Barnet – oftest et pige barn – er dødfødt eller overlever højst nogle få timer til dage. Det har en delvist manglende hjerne og et deformeret kranie.

SPINA BIFIDA

Spina bifida skyldes fejludvikling af neuralrøret i et smalt tidsmæssigt vindue i fosterudviklingen – 26-28 dage efter befrugtningen. Pga. primær eller sekundær affektion af rygmarven medfører dette lammelser, muskelsvind, føleforstyrrelser, og tab af sphincterkontrol i de områder der innververes distalt for defektens sæde. Jo højere defekten sidder, jo større er funktionstabt derfor (*thorakale*: 10%; *lumbale*: 60%; *sacrale*: 25%). Der er en (lille) overvægt af piger.

I et mindre antal tilfælde (15-20%) drejer det sig alene om en defekt af hvirvellegernes bageste bue uden beskadigelse af rygmarven (spina bifida occulta), eller hjernehinderne buler ud i en synlig broksæk, uden at selve rygmarven er displaceret (meningocele, "hindebrok").

Ved *myelomeningocele* (Figur 7—5, side 92) ses i svære tilfælde en op til appelsinstor uregelmæssig bule i ryggens midtlinje, oftest som en åben defekt hvor rygmarvens nervevæv ligger blottet, dvs. uden huddække. Hydrocephalus ses hos 95% af disse børn, og i tre ud af fire tilfælde skyldes dette en misdannelse af lillehjernen, som presser hjernestammen og lillehjernen nedad, hvorved circulationen af væske i hjernens hulrum hæmmes (*Arnold-Chiari*

malformation). Desuden kan forekomme andre associerede misdannelser.

I en stor eupæisk serie er hyppigheden fundet at være 1:3000^{188,189}. Dette tal er sandsynligvis udtryk for en vis underrapportering. Hyppigheden i den danske fødselsårgang er antageligt omkring 1:2000.¹⁹⁰

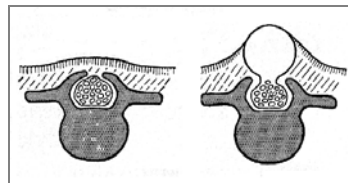
PROGNOSE VED MYELOMENINGOCELE

Flere store undersøgelser midt i det tyvende århundrede viste, at dødeligheden for børn med ubehandlet myelomeningocele er 90-100% – som regel med død i første leveår. Prognosen for tidlig overlevelse ændredes radikalt, da man fra omkring 1960 – specielt ved de åbne defekter – gik over til hurtigt neurokirurgisk indgreb efter fødslen, hvor man dækker neuralrørsdefekten. Herved nedsættes risikoen for cerebrospinal infektion (med sekundær hjerneskade), og chancen for at bevare eksisterende restfunktion i rygmarven øges. Efter at neuralrørsdefekten er lukket, er det hos mange nødvendigt at indstøtte et plasticateter (rørforbindelse), som forbinder hjernens væskefyldte hulrum med bughulen, således at hjernevæsken får afløb uden om forsnævringen i det normale afløb.

¹⁸⁸ Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, et al (et EUROCAT Working Group). Omphalocele and Gastroschisis in Europe: a survey of 3 million births 1980-1990. *Am J Med Genet* 1995;58:187-194.

¹⁸⁹ [Neonatology on the Web: Omphalocele and Gastroschisis](#)

¹⁹⁰ Se særl. figur 10, s.52 i: Sundhedsstyrelsen. Medicinsk fødsels- og misdannelsesstatistik 1994 og 1995. Sundhedsstatistikken 1997:6.



Figur 7—4. Tværsnit af rygrad og rygmarv (skitse), hvor der ses defekt lukning af bageste hvirvelbue. Til venstre "okkult" tilstand. Til højre ses udposning af brok, men uden at der er rygmarvs væv i brokket (meningocele).



Figur 7—5 Spædbarn med rygmarvsbrok s.f.a. spina bifida (myelomeningocele). Desuden ses meget stort hoved-omfang som følge af hydrocephalus (Arnold-Chiari malformation).

Den dramatisk forbedrede overlevelse som følge af disse moderne behandlingsprincipper afdækkede dog også omfanget af de ofte svære permanente funktionsdefekter i form af muskelsvind, lammelser, refleksforstyrrelser og manglende kontrol med urinvejenes og endetarmens lukkemuskler. En engelsk serie publiceret 1980 fandt, at godt 1/3 overlevede efter fem år; blandt de resterende var fire ud af fem svært handicappede (lammelser, spasticitet, refleksforstyrrelser med inkontinens for urin og afføring, følesanstab), og én ud af ti moderat handicappede. I gennemsnit havde børnene tilbragt over ½ år på sygehus, og gennemgået seks operationer. Blandt børn med de (sjældne) lukkede defekter overlevede godt 60% de første fem år¹⁹¹. Der er imidlertid siden sket en fortsat udvikling af behandlings-

¹⁹¹ Althouse R, Wald N. *Arch Dis Child* 1980;55:845-850.

principperne, og blandt voksne overlevende – dvs et stærkt selekteret materiale – vil der være nogle som klarer sig godt, evt. med en vis erhvervsevne¹⁹².

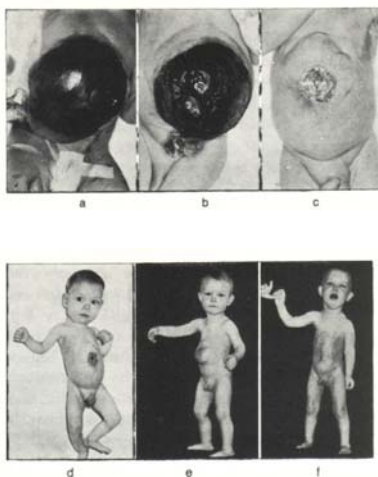
Eksperimentel føtal behandling

Dyreforsøg tyder på, at de neurologiske skader, som ses ved spina bifida, muligvis ville kunne undgås eller mindskes ved intrauterin operation¹⁹³. Der er også meddelt enkelte tilfælde med prænatal operation af fostre i gestationsuge 24-30^{194,195}. Det er for tidligt at anlægge en optimistisk vurdering af prognosen efter operation.

STORE UDVIKLINGSDEFEKTER AF FOR- RESTE BUGVÆG.

Bugvægsdefekter omfatter omphalocele (navlebrok) og gastroschise (et direkte bugvægs brok). Baseret på 3 millioner fødsler i Europa i 1980-90 er fødselshyppigheden for børn med omphalocele omkring 2,5:10.000, og knap 1:10.000 for gastroschise, dvs samlet set omkring 3,5:10.000.

De to brokformer kan ved en umiddelbar inspektion minde om hinanden, men er strukturelt meget forskellige. Ved omphalocelet poser indvolde ud via navlestrengen og er dækket af denne samt af bughinde.



Figur 7—6. a-f. Stort omphalocele, gradvist omdannet til et ventralhernie, slutteligt operativt behandlet (Nord.Lærebog i Pædiatri, Munksgaard 1967).

Ved gastroschisen er der tale om en selvstændig defekt i bugvæggen, oftest lidt til højre for navlen. Indvoldene poser ud gennem denne defekt, og er ikke dækket af bughinde. I nogle tilfælde er der tale om monstrøst store brok, som indeholder størsteparten af bugorganerne.

PROGNOSE VED OMPHALOCELE

Ved omphalocele er der som regel en meget stor defekt i bugvæggen, og et lille bugvolumen, hvilket umuliggør primær operation af brokket. Løsningen er ofte en trinvis proces, hvor brokket beskyttes med en syntetisk ”silo”, der successivt reduceres, indtil forholdene tillader operation.

Det angives, at med associeret hjertemisdannelse er overlevelsen 20%, uden associeret hjertemisdannelse 70%¹⁹⁶. Hvis der ikke er hjertemisdannelse eller andre væsentlige associerede misdannelser, og tilstanden ikke er

forårsaget af en alvorlig kromosomfejl, kan et barn med omphalocele efter et vellykket behandlingsforløb blive helt normalt, og det er derfor meget vigtigt, at forholdene afklares før prognosen stilles endeligt (Figur 7—6).

PROGNOSE VED GASTROSCHISE

Gastroschisen er – i modsætning til omphalocelet – i de fleste tilfælde en isoleret defekt, men børn med gastroschise er ofte præmature, ligesom der kan være defekt udvikling af tyndtarmen. Børnene trues straks ved fødslen af udtørring, hypotermi, infektion med sepsis (blodforgiftning), og hypoglykæmi. Desuden er lungefunktionen ofte truet, ligesom bughulen er underudviklet, og dermed primært ofte for lille til at modtage brokkets indhold.¹⁹⁷ Fødsel i et højtspecialiseret regi og operation så snart tilstanden tillader dette, er vigtigt for prognosen, og prænatal diagnostik kan formentlig have væsentlig betydning for et sådant barns prognose^{198,199,200}. Kontrollerede og randomiserede undersøgelser, som beviser dette, foreligger dog ikke. Hos den tredjedel af børnene, hvor der ikke er associerede defekter, overlever i dag ca. 90% 1. leveår. De, som overlever, har udsigt til normal vækst og udvikling²⁰¹.

¹⁹² Ameda K, Kakizaki H, Matsuura S, et al. The social activities and quality of life in young adult myelomeningocele patients: questionnaire analysis. International Continence Society (ICS) 2000. Tampere (poster).

¹⁹³ Meuli M, Meuli Simmen C, Hutchins GM et al. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. Nat Med 1995;1:342-47.

¹⁹⁴ Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. Lancet 1998;352:1675-76.

¹⁹⁵ Tulipan N, Bruner JP. Myelomeningocele repair in utero: a report of three cases. Pediatr Neurosurg 1998;28:177.

¹⁹⁶ Taeusch W, Ballard RA (eds): Diseases of the Newborn, 7th Edition. WB Saunders Company, Philadelphia, 1998 (cit Neonatology on the Web).

¹⁹⁷ Glasser JG. Omphalocele and gastroschisis. www.emedicine

¹⁹⁸ Burge D.M., Ade-Ajayi N.: Adverse outcome after prenatal diagnosis of gastroschisis: the role of fetal monitoring. J. Pediatr. Surg., 1997, 3:441-444

¹⁹⁹ Crombleholme TM, D'alton ME, Cendron M, et al. Prenatal diagnosis and the pediatric surgeon: the impact of prenatal consultation on perinatal management. J Pediatr Surg 1996;31(1):156-163.

²⁰⁰ Fisher R, Attah A, Partington A, et al.: Impact of antenatal diagnosis on incidence and prognosis in abdominal wall defects. J Pediatr Surg 1996; 4:538-541

²⁰¹ Davies BW, Stringer MD. The survivors of gastroschisis. Arch Dis child 1997;77:158-160.

7.3.KVANTITERING AF MISDANNELSES RISIKOEN

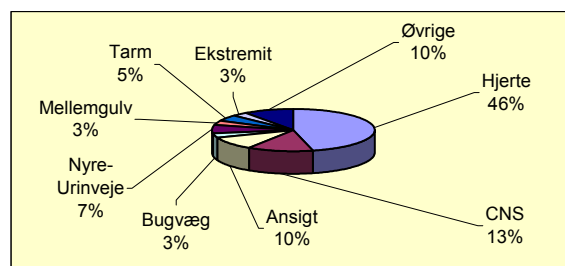
Ved arbejdsgruppens gennemgang er der som tidligere nævnt især lagt vægt på at identificere misdannelser, hvis påvisning kunne anses for relevante ved den prænatale diagnostik, enten fordi dette kunne få betydning for kliniske beslutninger til gavn for fostret, eller for kvindens/parrets stillingtagen til evt. afbrydelse af graviditeten, jf. Abortlovens §3, stk.1 nr.3. Disse misdannelsers fordeling på organsystemer samt deres absolutte hyppigheder fremgår af Figur 7—7 og Figur 7—8, side 94.

7.3.1.A PRIORI RISIKO VED GRAVIDITET UDEN KENDTE FORTILFÆLDE.

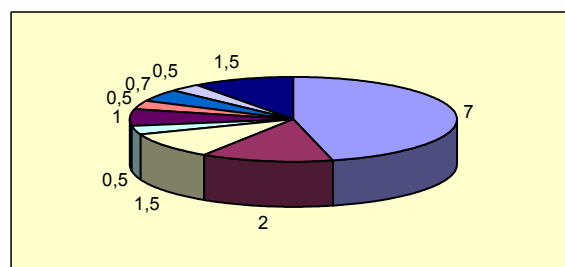
Arbejdsgruppen anslår, at risikoen for alvorlige misdannelser (defineret s.o.) ud fra en gennemsnitsbetragtning er af størrelsesorden 1,2%, eller 1:85, når der bortset fra misdannelser som skyldes kromosomfejl eller arvelige sygdomme i familien. Hvis disse medtages, er risikoen alt i alt omkring 1½ %, eller 1:70. Da skønsvist mere end 90% af alle børn med disse misdannelser fødes i familier hvor der *ikke er fortilfælde* blandt søskende eller erkendt familiær ophobning af sådanne tilfælde, må man i enhver graviditet som udgangspunkt regne med en risiko der kun er lidt lavere end den angivne størrelse. Man bør således efter arbejdsgruppens vurdering informere en kvinde, som ønsker at kende risikoen for at føde et barn med en alvorlig misdannelse, og *hvor der ikke er kendte familiære fortilfælde*, om, at risikoen er af størrelsesorden lidt over 1%, eller lidt over 1:100²⁰².

7.3.2.GENTAGELSESRISIKO VED FAMILIÆRE FORTILFÆLDE

Såfremt graviditetsdiagnosen suppleres med oplysning om familiære fortilfælde af større behandlingskrævende misdannelse(r), kan der identificeres graviditeter, hvor risikoen for at barnet vil fødes med anomali er *øget* (såkaldt gentagelsesrisiko).



Figur 7—7. Skønnet procentuel fordeling af alvorlige misdannelser, efter organsystem. Samlet prævalens blandt fødte omkring 15 per 1000.



Figur 7—8. Skønnede absolutte hyppigheder af alvorlige misdannelser jf. figur 7-7, opgjort som antal per 1000 børn.

På overvejende empirisk grundlag kan man i nogle tilfælde udregne gentagelsesrisikoen *størrelse*, herunder med en vurdering af misdannelsens sandsynlige ætiologi (monogen, kromosomal, teratogen, multifaktoriel). Det empiriske grundlag for beregning af gentagelsesrisici er baseret på undersøgelser i et større antal familier hvor misdannelsen forekommer med øget hyppighed (genetisk-epidemiologiske undersøgelser). Sådanne risikotal kan aflæses af tabelværker. Beregningen, og den hertil knyttede rådgivning, kan imidlertid være særdeles kompliceret. Der vil altid være tale om en konkret vurdering, hvor misdannelsens eksakte karakter er afgørende.

KARAKTERISTIK AF GENTAGELSESRISICI.

Gentagelsesrisikoen ved familiære fortilfælde af misdannelse har en helt anderledes karakter end gentagelsesrisikoen ved familiære fortilfælde af arvelig monogen sygdom.

For det første er gentagelsesrisikoen som hovedregel ret lille, sammenlignet med gentagelsesrisikoen ved monogen arv. Ved en autosomal recessiv sygdom er gentagelsesrisikoen 25% efter fødsel af ét barn med sygdommen, ved autosomal dominant sygdom 50%, hvis en af forældrene har sygdommen. Til sammenligning vil gentagelses-

²⁰² Det bør ved en sådan lejlighed altid tilføjes, at et betydeligt større antal børn fødes med mindre skavanker, som kan korrigeres, og hvor der på sigt ikke er grund til at nære særlig bekymring for barnet.

risici ved misdannelser af polygen-multifaktoriel ætiologi, hvor probanden er en 1. gradslægtning, typisk være 2-3% (undtagelser fra denne regel omtales nedenstående).

For det andet afhænger gentagelsesrisikoen af, hvor tæt det afficerede familiemedlem er beslægtet med den gravide eller hendes mand. Hvis det for eksempel drejer sig om en bror eller søster, er risikoen større end hvis det drejer sig om en fætter eller en kusine. Men *gentagelsesrisikoen aftager uforholdsmæssigt mere end slægtskabsgraden*. Dette kan illustreres med forholdene ved neuralrørsdefekt (Tabel 7—B, side 95); gentagelsesrisikoen er 3,2% ved én afficeret 1.gradsslægtning (f.eks. søster eller bror); hvis den afficerede er en 2. gradsslægtning, er gentagelsesrisikoen 0,5%; hvis den afficerede er en 3. gradsslægtning (f.eks. fætter eller kusine) er gentagelsesrisikoen 0,17%, dvs. kun en smule højere end a priori risikoen i et par, hvor der ikke kendes familiære fortilfælde. Ved autosomal dominant arv er gentagelsesrisikoen derimod direkte proportional med andelen af fælles gener med probanden, dvs. proportional med slægtskabsgraden.

For det tredje Ved en multifaktoriel tilstand er gentagelsesrisikoen typisk af størrelsesorden 2-3% efter fødsel af ét afficeret barn, men den vokser med antallet af afficerede søskende. Ved neuralrørsdefekt er gentagelsesrisikoen 3,2% hvis parret har et tidligere barn med defekten; efter to afficerede børn er den 5-6%, efter tre omkring 12% (ikke vist i Tabel 7—B)²⁰³. Tilsvarende gælder for andre misdannelser med formodet multifaktoriel ætiologi. Ved en autosomal recessiv sygdom er gentagelsesrisikoen derimod den samme efter fødsel af ét afficeret barn, som efter fødsel af flere afficerede børn i familien.

For det fjerde har undersøgelser blandt afkom efter mødre med betydende medfødt hjertefejl, vist at der var højere gentagelsesrisici når probanden var mor til barnet end hvis probanden var en anden førstegradsslægtning f.eks. far eller søskende²⁰⁴.

²⁰³ Little J (1992), in: Epidemiology and control of neural tube defects (ed. JM Elwood, J Little, JH Elwood); pp. 604-76. Oxford University Press (cit. Wald & Leck 2000;64).

²⁰⁴ Whittemore R, Hobbins JC, Engle MA: Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment

	Konkordans (risiko) hvis den afficerede proband er...			
	MZ	R1 søsk	R2	R3
Sandsynlighed	25%	2,3%	-	-
Odds	1:4	1:42	-	-

Tabel 7—A. Gentagelsesrisiko ved medfødt hjerte misdannelse (gennemsnitstal). R1=far, mor, søster,bror; R2=onkel, tante, niece, nevø; R3= fætter,kusine. MZ=monozygot. Hvis tallene blev opdelt efter enkeltmisdannelsens art, ville spredningen være betydelig. Eksempelvis R1(mor): 1,5-18%. Kilder^{205, 206, 207}

	Konkordans (risiko) hvis den afficerede proband er...			
	MZ	R1	R2	R3
Sandsynlighed	5%	3,2%	0,5%	0,17%
Odds	1:20	1:31	1:199	1:588

Tabel 7—B. Gentagelsesrisiko ved neuralrørsdefekt (gennemsnitstal). R1=far, mor, søster,bror; MZ = monozygot (enægget) tvilling; R2=onkel, tante, niece, nevø; R3=fætter,kusine. Kilder²⁰⁸

	Konkordans (risiko) hvis den afficerede proband er..			
	MZ	R1	R2	R3
Sandsynlighed	35-70%	2,5%	0,6%	0,3%
Odds	1:2	1:45	1:166	1:330

Tabel 7—C. Gentagelsesrisiko ved læbe-ganespalte (gennemsnitstal). MZ = monozygot (enægget) tvilling; R1=far, mor, søster,bror; R2=onkel, tante, niece, nevø; R3=fætter,kusine.

I de sidstnævnte tilfælde var gentagelsesrisikoen 2-3%, men hvis moderen var afficeret, var

of congenital heart disease. Am J Cardiol. 1982; 50: 641-651.

²⁰⁵ Nora JJ, Gilliland JC, Sommerville RJ, et al.. N Engl J Med 1967;277:568-571. (DZ=4.9%)

²⁰⁶ [The Nevil Thomas Adult Congenital Heart Library. Consensus Report. Reproductive Issues.](#)

²⁰⁷ Boughman, J., Berg, K. and Astemborski, J. Am J Med Genetics 1987: 26: 839-849.

²⁰⁸ Toriello HV, Higgins JV. Occurrence of neural tube defects among first-, second-, and third-degree relatives of probands: results of a United States study. Am J Med Genet 1983;15:601-606.

riskoforøgelsen omkring 7% (med en meget stor spredning afhængig af misdannelsens art, fra 1-18%). En sådan effekt er ikke teoretisk forventelig i den multifaktorielle sygdomsmode, som tværtimod forudsiger, at gentagelsesrisikoen vil være den samme i forhold til alle slægtninge af en given slægtskabsgrad (samme andel fælles gener). En del af forklaringen kan være kromosomale mikrolektioner, hvoraf en betydelig andel synes at være de novo, men vil arves til næste generation på mendelsk vis²¹⁰.

For det femte. Gentagelsesrisikoen afhænger af misdannelsens art og dens sværhedsgrad. Dette gælder eksempelvis for gruppen af hjertemisdannelser. Også på dette punkt er situationen anderledes end ved de arvelige monogene sygdomme.

7.3.3.KVINDENS/PARRETS STILLINGTAGEN TIL UNDERSØGELSE FOR MISDANNELSER

Selv om gentagelsesrisikoen for misdannelser (som vist i det foregående afsnit) har en helt anden karakter end hvor det drejer sig om de arvelige monogene sygdomme - både mht. absolut størrelse, og i en række andre henseender - udvælges gravide alligevel herhjemme til et tilbud om ultralydundersøgelse for misdannelser efter samme principper, som hvor det drejer sig om monogene sygdomme.

Efter Sundhedsstyrelsens gældender retningslinjer²¹¹ skal ultralydsscanning for misdannelser (UL-II) kombineret med måling af serum-alfafetoprotein (AFP) således tilbydes: hvis en eller flere af det kommende barns *forældre, hel- eller halvsøskende, onkler, tanter, fætre eller kusiner* har en alvorlig polygen eller multifaktorielt betinget sygdom eller misdannelse; og/eller hvis en eller flere af det kommende barns *hel- eller halvsøskende* er udviklingshæmmet, misdannet, på anden måde

alvorligt sygt, eller dødfødt, og hvor der ikke foreligger afklaring af årsagen hertil,²¹².

Disse principper kan begrundes, så længe der kun ses isoleret på risikoen for at få et barn med *en bestemt* alvorlig misdannelse (jf. *Tabel 7—A - Tabel 7—C*). Men bekymringen for, om barnet fødes med en alvorlig misdannelse, vil jo som oftest netop gå på alvorligheden, uanset misdannelsens klassifikation. I forhold hertil savner retningslinjerne fra 1994 en god begrundelse. Der er som hovedregel ikke nogen større forskel mellem *den samlede risiko* for at få et barn med alvorlige misdannelse *uanset arten af denne*, hos et par, hvor der ikke kendes familiære fortilfælde af en alvorlig misdannelse, og et par, hvor et enkelt eller to fortilfælde af en bestemt misdannelse kendes.

HVIS DER IKKE ER KENDTE FORTILFÆLDE

Som anført i *afsnit 7.3.1* kan risikoen for at få et barn med alvorlig misdannelse – således som dette begreb er afgrænset af arbejdsgruppen – anslås at være af størrelsesorden lidt over 1%, eller ~1:100, såfremt der ikke kendes fortilfælde i familien. Fra et formelt synspunkt repræsenterer dette odds den prædiktive værdi af et negativt udfald af en test, som består i at spørge den gravide om der er fortilfælde i hendes eller mandens familie (jf. *Figur 7—9, side 97*).

HVIS DER ER KENDTE FORTILFÆLDE

Ser man på størrelsen af typiske gentagelsesrisici i de tilfælde, hvor den afficerede proband er en 1., 2. eller 3.gradsslægtning, er det svært at se en stærkt begrundelse for at reservere prænatal information, rådgivning og diagnostik alene til gravide, hvor der er en gentagelsesrisiko. Dette kan eksemplificeres som vist i *Tabel 7—D, side 97*, hvor gentagelsesrisici for en bestemt misdannelse (neuralrørsdefekt) under forskellige antagelser om probandens slægtskabsgrad er vist. Dette er sammenlignet med parrets samlede risiko for at føde et barn med alvorlig misdannelse, *uanset type*. Sidstnævnte påvirkes kun ubetydeligt af, om der er et fortilfælde blandt 3.gradsslægtninge (f.eks. fætter).

²⁰⁹ Whittemore R, Hobbins JC, Engle MA: Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 1982; 50: 641-651.

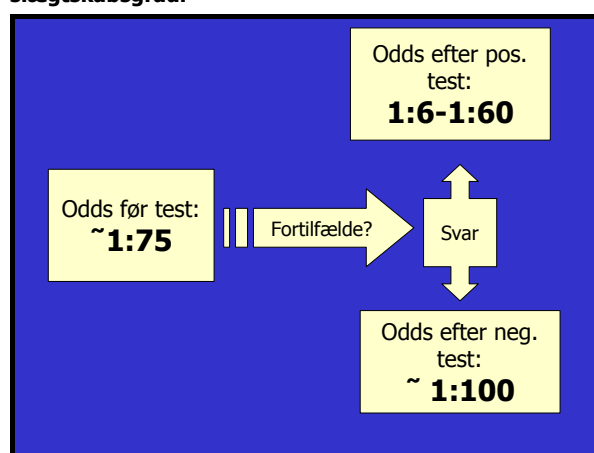
²¹⁰ [Gelb BD. Recent advances in the understanding of genetic causes of congenital heart defects. *Frontiers in Bioscience* 2000;5: d321 -333](#)

²¹¹ Prænatal genetisk information, rådgivning og undersøgelse. Vejledning og redegørelse 1994;19,23.

²¹² Eller hvis (mindst) den ene af *forældrene* har været eksponeret for stoffer eller stråling eller andre ikke-infektiøse eksogener, der kan mistænkes for at fremkalde mutationer eller misdannelser hos fostret.

	A priori	+R ₃	+R ₂	+R ₁
Risiko, kun ND	0,1%	0,2%	0,5%	3,2%
Risiko, alle misd	1,5%	1,7	2,0%	4,6%
Risiko, PM ell ukendt	1,2%	1,4	1,7	4,4
SST 1994	-UL	+UL	+UL	+UL

Tabel 7—D. Risiko for fødsel af et barn med neuralrørsdefekt (ND), hhv for fødsel af et barn med alvorlig misdannelse uanset art, fordelt efter probandens slægtskabsgrad.



Figur 7—9. Den prædiktive værdi af familiehistorien: omtrentlige odds for at føde et barn med en alvorlig misdannelse, uanset art, fordelt efter a priori odds og odds ved familiære fortilfælde (positiv test), respektive ikke familiære fortilfælde (negativ test).

Selv hvor probanden er en 1. grad slægtning er de samlede odds af samme størrelsesorden (nogle få procent), som den samlede risiko hos et par uden kendte fortilfælde (~1%). De beregnede gentagelsesrisici, hvor der er en afficeret proband med neuralrørsdefekt, placerer således ikke, *ud fra en helhedsbetragtning af risikoen*, den gravide i en væsentligt højere fareklasse.

Som tidligere nævnt vil fortilfælde undtagelsesvist føre til en langt højere gentagelsesrisiko, eksempelvis op til 18% (sv.t. odds ~1:6). Den prædiktive værdi af et positivt svar i en test, som består i at spørge om fortilfælde, er således i nogle tilfælde særdeles god (Figur 7—9).

Konklusionen er derfor, at *selv om* den prædiktive værdi af familiære fortilfælde i nogle tilfælde er god, så er den prædiktive værdi af ingen fortilfælde (negativt testsvar) i alle tilfælde dårlig (Figur 7—9). Dette kan siges at afspejle, at risikoen for misdannelse er nogenlunde jævnt fordelt i befolkningen.

KVINDENS SELVBESTEMMELSE

Figur 7—9 opsummerer den prædiktive værdi af familiehistorien. Hovedproblemet er, at odds efter et negativt testsvar er omkring 1:100, af næsten samme størrelse som odds uden kendskab til familiehistorien, og i mange tilfælde af samme størrelsesorden som odds ved et enkelt eller to fortilfælde i familien (endvidere er dette odds af samme størrelsesorden som eksempelvis en 40-årig gravids a priori risiko for at få et barn med Down syndrom). Det er arbejdsgruppens vurdering, at der ikke – heller ikke når der bortses fra et hensyn til kvindens selvbestemmelsesret – er noget klart rationale for den nuværende begrænsning i adgangen til prænatal diagnostik for misdannelser.

Hertil kommer, at ud fra et hensyn til at respektere kvindens/parrets selvbestemmelsesret bør det i sidste instans være disse, som tager stilling til, om odds har en sådan størrelsesorden, at tilstanden ønskes belyst yderligere ved en diagnostisk undersøgelse (ultralydundersøgelse).

Danmark er det eneste nordiske land, hvor gravide kun tilbydes ultralydundersøgelse hvis der er fortilfælde i familien. I Sverige, Norge, Finland tilbydes prænatal diagnostik for misdannelser – efter forudgående information – til *alle* gravide.

7.4.BIOLOGISKE MARKØRER FOR NEURALRØRSDEFEKT O.A. ÅBNE DEFEKTER

I lyset af den begrænsede prædiktive værdi, som familiehistorien har, kunne det anses for ønskeligt at have adgang til bedre risikovurdering, eksempelvis af samme karakter som de nye metoder til at vurdere risiko for alvorlig kromosomsygdom. Der kendes imidlertid ikke biokemiske eller biofysiske markører som bredt kan belyse risiko for alvorlig misdannelse. For en *bestemt gruppe* af alvorlige misdannelser - de såkaldte "åbne defekter" - er

det dog muligt at kvantitere en gravid kvindes risiko ved undersøgelse for biologiske markører.

7.4.1. BIOKEMISK MARKØRUNDERSGELSE

Allerede i 1972 påviste man, at alfafetoprotein (AFP) i *fostervand* kunne anvendes til påvisning af neuralrørsdefekter da AFP-koncentrationen var stærkt forhøjet²¹³. Efterfølgende fandtes, at AFP i moderens serum også var tydeligt forhøjet i graviditeter med neuralrørsdefekt foster²¹⁴. Disse fund blev bekræftet i danske/svenske undersøgelser i 1975^{215,216}. Undersøgelsen for alfafetoprotein adskiller sig med hensyn til grundlag og metode i princippet ikke fra de i *kapitel 6* beskrevne metoder til at kvantitere risiko for Down syndrom.

De ovennævnte undersøgelser gav anledning til AFP serumscreening for medfødte misdannelser i en række lande, og de første danske erfaringer blev beskrevet i 1984²¹⁷. Siden er erfaringerne blevet udbygget. Tripletesten (som omfatter markøren AFP) påviser udover Down syndrom også næsten alle tilfælde af *anencephali*, over 80% med *spina bifida*, *encefalocele*, åbne *omfalocele*²¹⁸, og *gastroschise*. Endvidere kan undersøgelsen afdække de sjældne nyresygdomme kongenit nefrose og cystenyre, samt og sjældne atresier i mave-tarm-kanalen og urinveje. De misdannelser, som kan påvises med AFP-screening ved 15-16 uger, forekommer med en *samlet hyppighed* på ca. 1 ud af 500 gravide,

²¹³ Brock DJH, Scrimgeour JB. Screening for neural tube defects. Lancet 1975; 2: 745.

²¹⁴ Brock DJH, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet 1972;2: 197-99.

²¹⁵ Nørgaard-Pedersen B, Lindsten J, Philip J.: Alpha fetoprotein levels in maternal serum and in amniotic fluid from early normal pregnancies. Clin Genet 1975; 7: 170-75.

²¹⁶ Malmquist E., Lindsten J., Nørgaard-Pedersen B., et al. Elevated levels of alpha-fetoprotein in maternal serum and amniotic fluid in two cases of spina bifida. Clin Genet 1975; 7: 176-80.

²¹⁷ Nørgaard-Pedersen B, Bagger PV, Bang J, et al. Serum-alfafetoprotein-screening for medfødte misdannelser i 16.-18. graviditetsuge. Ugeskr Læg 1984;146 (43):3253-9.

²¹⁸ Omphalocele er som hovedregel en lukket defekt (peritoneumdækket), og afsløres ikke ved AFP-undersøgelsen bortset fra i de 10-20% hvor broksækken er bristet intrauterint (med heraf følgende lækage af alfafetoprotein).

uanset den gravides alder.²¹⁹ Der foreligger internationale og danske MTV-vurderinger for såvel AFP-screeningen som for triplettesten^{220,221}.

Undersøgelsen tilbydes efter Sundhedsstyrelsens vejledning fra 1994 som et supplement til misdannelsesscanning med ultralyd, hvor der pga. familiære fortilfælde mv. er indikation herfor. Undersøgelsen ville dog desuden være *relevant* i alle tilfælde hvor en gravid kvinde/par specifikt ønsker rygmarvsbrok belyst, eksempelvis fordi parret ikke primært ønsker en fuld misdannelsesscanning.

7.4.2. BIOFYSISK MARKØRUNDERSGELSE (ULTRALYDMARKØRER)

Det er også muligt at estimere risikoen for neuralrørsdefekt ved en *almindelig ultralydundersøgelse*, eksempelvis en daterings-scanning, som *suppleres med* undersøgelse for de såkaldte kranie *markører* for neuralrørsdefekt ("banan" tegn, og "citron" tegn). Disse markører er ikke diagnostiske for misdannelsen, men kan danne grundlag for en risikovurdering.

En sammenligning af de to metoder baseret på publicerede statistiske data fører til, at de to metoder kan anvendes med samme detektionsrate og prædiktive værdi. Der kan som grundlag for denne vurdering henvises til hosstående *oversigt: markører for neuralrørsdefekt*. De to undersøgelser kan i princippet begge være et alternativ, hvor en egentlig diagnostisk ultralydundersøgelse ikke primært kan gennemføres, eller ikke primært ønskes.

²¹⁹ Aktuelt anvender Statens Serum Institut et cut-off AFP = 2.0 MoM, uden obligatorisk datering af graviditeten med ultralyd. Under disse omstændigheder har 2-3% et forhøjet serum-AFP med en hertil svarende risiko på 1:10 – 1:50 for åben defekt uanset arten. I reglen er en UL misdannelsesscanning tilstrækkelig til at udelukke/bekræfte diagnosen. I sjældne tilfælde er det nødvendigt også at udføre en fostervandsprøve, dels for at bekræfte diagnosen ved en AFP og acetylcholinesterase (AChE)-bestemmelse og dels for at afklare om der samtidig foreligger kromosomafvigelse. AFP og AChE analyser har en diagnostisk sensitivitet og specificitet på nær ved 100%.

²²⁰ Statens Serum Institut & Indenrigsministeriet: Analyse af de økonomiske konsekvenser af S-AFP screening og ultralydscreening af gravide, 1988

²²¹ Kolbye, A. & Møller Pedersen, K.: Tripletest. En sammenfattende MTV og sundhedsøkonomisk vurdering. 28. februar 2000

OVERSIGT: MARKØRER FOR NEURALRØRSDEFEKT.

7.4.3. ANVENDELSE AF BIOKEMISK MARKØR: ALFAFØTOFOTEIN

Den klassiske undersøgelse, som påviste den praktiske anvendelighed og værdi af AFP-screening for spina bifida, er UK Collaborative Study²²² (1977-79). I denne undersøgelse fandtes med en risikogrænse (cut-off) på 2.5 MoM en detektionsrate for åben spina bifida på 79%, for en falskpositiv rate på 3%. Gestationsalderen var her bestemt ved seneste udeblevne menstruation. Seruminstutttets nuværende praksis er, at anvende en risikogrænse på 2.0 MOM, med beregning af gestationsalder på grundlag af oplysning om seneste menstruation.

BETYDNING AF AT BESTEMME GESTATIONSALDER VED BPD

Hvis bestemmelse af gestationsalder baseres på fostrets biparietaldiameter (BPD), kan der opnås en meget markant reduktion af falskpositivraten²²³. Betydningen af at fastlægge gestationsalder ved BPD skyldes to ting: for det første, at ultralyd øger præcisionen på bestemmelse af gestationsalder (og dermed mindsker variansen af AFP for en given gestationsalder); for det andet har fostre med spina bifida, for en given gestationsalder, mindre biparietaldiameter end andre fostre, således at nedsat BPD reelt er en selvstændig, omend uspecifik risikomarkør for spina bifida²²⁴.

	Falskpositiv-rate (GA 15-17 uger)
--	-----------------------------------

²²² Second Report of the UK Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural Tube Defects. Lancet 1979; ii:651-662.

²²³ Wald N, Leck I. Antenatal and neonatal screening. Oxford University Press. 2000;68-69.

²²⁴ deCourcy-Wheeler RHB, Pomeranz MM, Wald NJ, Nicolaides KH. Small fetal transverse cerebellar diameter: a screening test for spina bifida. Br J Obstet Gynaecol 1994;101:904-905.

	17 uger)	
AFP (MoM)	SM 1.dag	Dato-skan (BPD)
≥ 2.0	3.4% NUV	2.0%
≥ 2.5	0.8%	0.3% AN-BEF
≥ 3.0	0.2%	0.1%

Tabel 7—E. Effekten af datoskanning (UL-bestemmelse af fostrets BPD) på falskpositiv rate af AFP-undersøgelse for Spina bifida, fordelt efter risikogrænse (cut-off). GA= gestationsalder.

	Detektionsrate (GA 15-17 uger)	
AFP (MoM)	SM 1.dag	Dato-skan (BPD)
≥ 2.0	68-81% NUV	83-92%
≥ 2.5	57-73%	74-86% ANBEF
≥ 3.0	47-64%	66-80%

Tabel 7—F. Effekten af datoskanning (UL-bestemmelse af fostrets BPD) på detektionsraten af AFP-undersøgelse for Spina bifida, fordelt efter risikogrænse (cut-off). GA= gestationsalder.

Effekten heraf er, at forhøje AFP værdierne udtrykt i MOM. I gennemsnit er der tale om en godt 40% øgning. Det fører til en moderat forhøjelse af detektionsraten (tabel Tabel 7—F), og til en markant formindskelse af falskpositivraten (Tabel 7—E). Effekten på falskpositivraten er så stor, at arbejdsgruppen anbefaler, at undersøgelsen obligatorisk fremover bør udføres med bestemmelse af gestationsalder ved BPD, kombineret med et risikogrænse på ≥ 2.5 MOM.

Testpositive gravide skal tilbydes konfirmatorisk undersøgelse med diagnostik ultalyd, evt. efter omstændighederne kombineret med bestemmelse af AFP og acetylcholin esterase i fostervand.

	DR (%)	FPR (%)	OAPR	OANR
Biok.markør (AFP>=2.5 MoM, BPD)	86	0.3	1:5	1:8333
UL-markør (Lem/Ban. sign)	86	0.23	1:3.7	1:7143

Tabel 7—G Vurdering af risiko for spina bifida, fordelt på biokemisk markørundersøgelse (serum-AFP niveau), eller biofysisk markørundersøgelse (undersøgelse for ultralyd markører). DR= detektionsrate; FPR= falskpositivrate; OAPR= odds for affektion, givet positiv test; OANR= odds for affektion trods negativ test.

7.4.4. ANVENDELSE AF BIOFYSISKE MARKØRER: ULTRALYD-TEGN

Ultralydmarkører for tilstanden er to såkaldte kranieelle tegn. Det ene ("citron"tegn) skyldes at kraniets panderegion har ændret form, det andet ("banan"tegn) at lillehjernes volumen, for given gestationsalder, er mindsket med lille transversel diameter. Med fornødent apparatur og trænet personale har disse tegn hver for sig en detektionsrate på 80-90% for en meget lav falskpositiv rate (se Tabel 7—G). Dette er bekræftet i en dansk undersøgelse²²⁵.

Positivt screeningsresultat har en meget høj prædiktiv værdi (Tabel 7—G), men skal altid konfirmeres ved specifik ultralydundersøgelse af rygmarven (UL-2), som er diagnostisk.

²²⁵ Stener-Jørgensen F. Disputats 2001.

8. RISIKO FOR ARVELIG MONOGEN SYGDOM

8.1. HYPPIGHED AF MONOGENE SYGDOMME

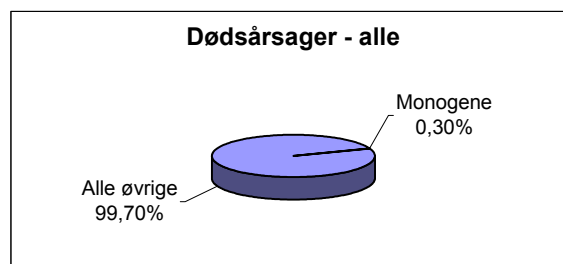
8.1.1. AFGRÆNSNING, SAMLET PRÆVALENS

En monogen arvelig sygdom skyldes, at der i et enkelt af et individs gener forekommer en ændring (mutation), som allerede forelå i det befrugtede æg, hvorfra individet er udviklet. Mutationen kan være nyopstået, eller den kan være arvet fra en eller begge forældre.

Eksempler på sådanne sygdomme er de mange sjældne arvelige stofskiftesygdomme, f.eks. fenyلكetonuri (Føllings sygdom). Andre eksempler er cystisk fibrose, blødersygdommene, muskeldystrofi, og Huntingtons chorea. De nævnte sygdomme kendes ved navn af de fleste mennesker, men udover disse er der mange tusind andre, der hver for sig er meget sjældne. Hyppigheden af forskellige monogene sygdomme i befolkningen dækker et meget stort spektrum. Som (*relativt*) hyppige betegnes sygdomme med prævalens $1: < 10.000$ (f.eks. cystisk fibrose, hæmofili A, muskeldystrofi (Duchenne), talassæmi, seglcellesygdom), som *sjældne* sygdomme med prævalens $1: 10.000 - 1: 100.000$ (f.eks. Huntingtons chorea, hæmofili B), og som *meget sjældne* sygdomme med prævalens $1: > 100.000$ (f.eks. arvelig mangel på gammaglobulin).

Monogen sygdom er fundet som primær eller tilknyttet dødsårsag ved 0,3% af godt 29 mio. uselekterede dødsfald (*Figur 8—1, side 100*)²²⁶, men dels pga. af mulighed for underdiagnosticering af genetisk sygdom, dels pga. at en vis del af de monogene sygdomme ikke er livsforkortende, underestimerer dette utvivlsomt forekomsten af ”betydende” monogen sygdom i befolkningen.

²²⁶ Yang Q., Khoury MJ., Mannino D. Trends and Patterns of Mortality Associated with Birth Defects and Genetic Diseases in the United States, 1979-1992: An analysis of Multiple-Cause Mortality Data.



Figur 8—1. Monogene dødsårsager som procentuel andel af alle dødsårsager, alle aldersklasser. Data fra ref.1, tabel II. Baseret på godt 29 mio. amerikanske dødsattester.

Der er kun gjort enkelte forsøg på en systematisk kortlægning af monogene sygdomme i afgrænsede befolkninger^{227,228}, heriblandt en undersøgelse i en befolkning som ligner den danske²²⁹. Arbejdsgruppen skønner, at godt 1% af børn vil fødes med en monogen arvelig sygdom²³⁰, fordelt på 0,6% med autosomal dominant sygdom, 0,2% med kønsbunden sygdom, og 0,1-0,25% med autosomal recessiv sygdom^ø. For cirka halvdelen vedkommende (overvejende autosomal dominante) vil sygdommen først manifestere sig i voksenalderen. Endvidere drejer det sig om et *prognostisk spektrum* der spænder fra relativt milde tilfælde, til svære fysiske og/eller kognitive handicaps.

²²⁷ Stevenson AC. The load of heredity defects in human populations. Radiat Res 1959; [Suppl 1]:306-325.

²²⁸ Trimble BK, Doughty JH. The amount of hereditary disease in human populations. Ann Hum Genet 1974;38:199-223.

²²⁹ Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Loewry RB. Genetic disorders in children and young adults: a population study. Am J Hum Genet 1988;42:677-693 (obs heri medtages multifaktorielle genetiske sygdomme).

²³⁰ Vogel F, Motulsky AG. Human Genetics, 2nd.Ed 1986;418-19.

^ø Se herom den efterfølgende sektion.

Dødsfald som følge af monogen sygdom udgjorde 1% af alle dødsfald i 1. leveår*, 3-4% af alle dødsfald hos børn under 14 år, og 1-2% af dødsfald i aldersgrupperne fra 15-45 år²³¹. Selv om dette repræsenterer en væsentlig overdødelighed i barnealderen, er det med nutidens behandlingsmuligheder først og fremmest den *kroniske sygelighed (evt. kognitivt deficit)* der præger billedet i barneårene. Sidstnævnte illustreres også af, at ca 25% af indlæggelser på skandinaviske pædiatrisk afdelinger har en tilknyttet monogen sygdomsdiagnose²³².

En del monogene sygdomme kan behandles effektivt, andre kan forhindres i at progrediere (en række medfødte stofskiftesygdomme) eller progression kan udskydes en årrække (*se Figur 8—4, Figur 8—5, side 105*). For manges vedkommende findes dog ingen behandling. Ved en række monogene sygdomme er genterapi forsøgt i et forskningsmæssigt regi, men der er endnu kun meget få overbevisende resultater. Genterapi omtales derfor ikke nærmere i det følgende.

8.1.2.FORHOLD SOM BESTEMMER HYPPIGHEDEN AF FORSKELLIGE MONOGENE SYGDOMME I BEFOLKNINGEN

Når et barn fødes med en monogen sygdom, kan genmutationen som ligger til grund herfor være arvet fra en af forældrene eller dem begge, eller den kan være spontant opstået - *de novo* mutation i sædcellen, ægcellen eller det tidlige befrugtede æg/fosteranlæg. Mutationer opstår i alle gener med en vis lav, konstant frekvens²³³. Genpuljen tilføres derfor løbende nye sygdomsfænotyper, hvis antal ville vokse konstant hvis ikke et tilsvarende antal blev elimineret fra genpuljen.

* Til sammenligning udgør dødeligheden som følge af medfødte misdannelser knap en fjerdedel af alle dødsfald i første leveår, og dødeligheden pga. kromosomanomali 8%. Den samlede dødelighed i første leveår, alle årsager (spædbarnsdødeligheden) er i Danmark 0,5% (1995).

²³¹ [Yang Q., Khoury MJ, Mannino D. Trends and Patterns of Mortality Associated with Birth Defects and Genetic Diseases in the United States, 1979-1992: An analysis of Multiple-Cause Mortality Data.](#)

²³² Med Komp 1999;I:159.

²³³ Se Vogel F, Motulsky AG. Human Genetics, 2nd.Ed 1986;353-54.

FORHOLDET MELLEM NYMUTATION OG ELIMINATION AF NYE MUTATIONER²³⁴

I tilfælde af en nymutation som medfører alvorlig sygdom, evt. tidlig død, vil den sygdomsramte mutationsbærer ikke selv kunne forplante sig, hvilket i løbet af en enkelt generation eliminerer vedkommendes mutation fra genpuljen (selektion). Dette er tilfældet for et stort antal sjældne autosomal dominante mutationers vedkommende²³⁵. I andre tilfælde vil konsekvenserne af mutation ikke være så svære. En vis del af de ramte får børn, hvilket betyder at *selektionstrykket*, som tenderer til at fjerne sygdomsgenet igen, er mindre. Evt. debuterer sygdommen først i voksenalderen, og personen forplanter sig normalt (intet selektionstryk), samtidig med at der fortsat opstår nye tilfælde *de novo*. Sygdomhyppigheden vil da øges i befolkningen, indtil der er så mange afficerede personer, at selektionstrykket (hvadenten det er stort eller lille) eliminerer sygdomsgenet med samme hyppighed som det tilføres ved nymutation. Når denne balance nås, vil den (i matematiske modeller, og tildels i virkeligheden) være stabil.

Hvis antallet af afficerede personer tenderer til at stige over ligevægtsværdien, vil *eliminationen* af den sygdomsforårsagende genmutation ligeledes øges, så den kommer op over mutationsraten, hvilket vil reducere forekomsten i næste generation. Hvis omvendt antallet af afficerede personer tenderer til at falde under ligevægtsværdien, vil der dannes flere genmutationer *de novo* end der tabes ved selektion, så frekvensen af mutation stiger indtil ligevægt igen indstiller sig.²³⁶ Balancen mellem *tilgang ved nymutation*, og *elimination ved selektion* er således af stor betydning for sygdomshyppigheden i en ligevægtssituation.

Forholdet er illustreret med en række eksempler i *Tabel 8—A og Figur 8—2, side 102*.

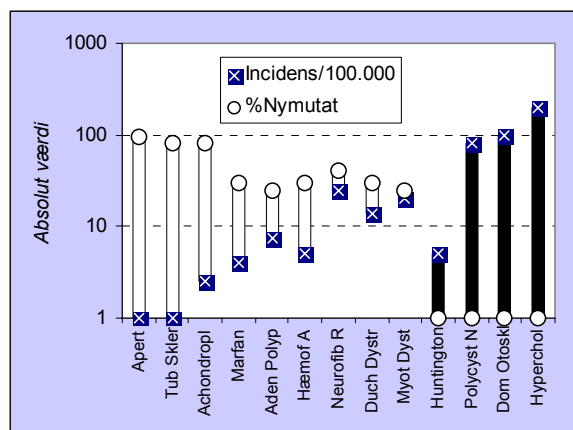
I den *ene ende* af det viste spektrum af monogene sygdomme har man meget sjældne ($\sim 1-2 \cdot 10^5$), tidlig debuterende, alvorlige tilstande. Disse

²³⁴ [Applet: The Natural Selection Model](#)

²³⁵ Et tilsvarende selektionspres findes ved alle numeriske og de fleste strukturelle kromosom abnormiteter.

²³⁶ Vogel F, Motulsky AG. Human Genetics. Problems and Approaches, 2nd. Ed. 1986;448.

skyldes næsten alle nymutation. For disse tilstande, hvor reproduktionen er meget stærkt hæmmet, er selektionspresset sygdomsspecifikt, og hvis der ikke er andre selektionsmekanismer, vil de pågældende sygdomme forekomme med nogenlunde ens hyppighed i forskellige befolkninger.



Figur 8—2. Andel af nymutation og hyppighed blandt levendefødte af en række autosomal dominante og kønsbunden recessive sygdomme. En mere detaljeret oversigt fremgår af tabel 8-A

	Arve- måde	Antal per 10 ⁵	%Ny- mutation
Apert syndrom	AD	1	>95%
Tuberøs sklerose	AD	1-(?)	(60-)80%
Achondroplastisk dværg- vækst	AD	2,5	80%
Marfan syndrom	AD	4	30%
Hæmofili A (XR)	XR	5	30%
Fragilt X syndrom)(XR)	XR	12	?
Neurofibromatose (Reckl.)	AD	20-30	40%
Duchenne muskeldystrofi	XR	14	30%
Hereditær sphærocytose	AD	20	25-30%
Myoton dystrofi	AD	12	25%
Fam Adenomat Polypose	AD	7,4	20-25%
Huntington's chorea	AD	4-7	<1%
Fam polycyst. nyresygdom	AD	80	<1%
Dominant otosklerose	AD	100	<1%(?)
Familiær Hyperkolesterolaemi	AD	200	<1%

Tabel 8—A. Incidens i fødselsårgangen og procentvis andel af nymutationer ved nogle autosomal dominante (AD) og X-bunden recessive (XR) sygdomme. Væsentligst baseret på Vogel & Motulsky 1986, pp. 418-19, jf. 443,445.

Udspørgen om fortilfælde af disse sygdomme i en familie er ikke rationelt, fordi detektionsraten er helt ubetydelig. Når de diagnosticeres blandt fødte

børn, vil man ofte skulle vurdere gentagelsesrisikoen i et par, og i nogle tilfælde vil det kunne fastslås, at denne ikke er øget.

I den *anden ende* af det viste spektrum af eksempler har man temmelig *hyppige* ($\sim 100\text{--}200 \cdot 10^5$), sendebuterende tilstande, som næsten alle er gået i arv, og hvor mutationsbæreren næsten altid vil være rask i barndommen og ungdommen²³⁷. De mest hyppige spiller ingen rolle ved den prænatale diagnostik (enkelte sendebuterende sygdomme, som er langt mere sjældne ($\sim 10 \cdot 10^5$), spiller en rolle ved den prænatale diagnostik, bl.a. *myoton dystrofi* og *chorea Huntington*).

I den *midterste del* af spektret har man en række autosomal dominante og kønsbundne sygdomme som er *relativt* hyppige ($\sim 10\text{--}20 \cdot 10^5$), og hvor løseligt angivet kun omkring en tredjedel af afficerede tilfælde skyldes nymutation. De autosomal dominante og kønsbundne sygdomme i denne gruppe viser sig allerede i barnealderen, og hvis de er forekommet blandt slægtninge til en kvinde eller hendes partner, vil risikoen for, at parret får et barn med sygdommen, ofte være meget stor. Det er især disse sygdomme, den praktiserende læge skal være opmærksom på, ved evt. udspørgen om familiære fortilfælde.

ANDRE FORMER FOR SELEKTION

Selektion behøver ikke være negativ (elimination af mutationer), men kan være positiv (fastholdelse af mutationer). Såvel positiv som negativ selektion kan gøre sig gældende, eksempelvis således at der ved en recessiv arvelig sygdom er negativ selektion i forhold til de syge homozygote, og positiv selektion i forhold til de raske heterozygote bærere. Heterozygote bærere af genet for segl-celleanæmi – som forekommer med øget hyppighed blandt mennesker i malariaområder – er eksempelvis mere modstandsdygtige over for den mest alvorlige form for malaria (*M. falciparum*), hvilket selekterer *positivt* for sygdomsgenet.

Den relativt høje hyppighed af cystisk fibrose blandt nordeuropæere kan heller ikke forklares alene ved en balance mellem selektion ved elimination, og nymutation – mutationsraten måtte i givet fald være ekstremt høj og desuden variere fra den ene befolkning til den anden.

²³⁷ Vogel & Motulsky. Human Genetics. 2nd ed 1986;419.

Udbredningen over et stort område forklares som resultat af *positiv* selektion, nok ikke blot for den heterozygote bærertilstand for cystisk fibrosemutationer, men for et omkringliggende område af tætbeliggende gener, der tenderer til at arves sammen (haplotype).

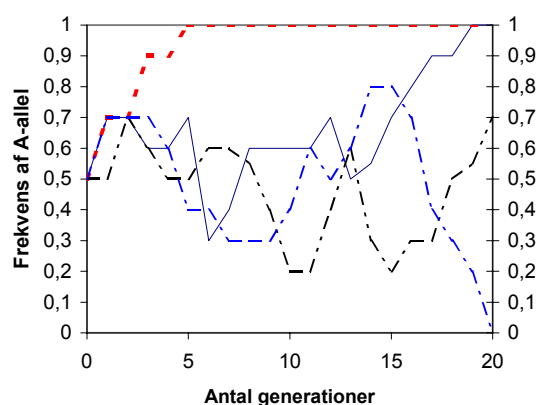
TILFÆLDIG GENETISK FLUKTUATION, GENETISKE "FLASKEHALSE", MV.

Visse sjældne recessive sygdomme kan være meget hyppigere i befolkninger, der f.eks. af religiøse, sociale eller andre grunde har været isoleret fra omverden. Baggrunden herfor kan være, at den pågældende befolkning på et tidspunkt var meget lille (genetisk "flaskehals"), så der totalt set i befolkningen kun fandtes et lille antal varianter (alleler) på ethvert givet genlocus. En enkelt sygdomsfremkaldende, recessiv nymutation, opstået på dette tidspunkt, ville så udgøre en ikke helt ubetydelig andel af befolkningens samlede genetiske variation på dette locus. Sandsynligheden for, at den ville blive "udtrukket" i det genetiske lotteri, som finder sted, når medlemmerne af den lille befolkning forplanter sig med hinanden i hver generation, ville derfor heller ikke være helt ubetydelig.

Hver enkelt voksen har på et genlocus to alleler, blandt hvilke den ene allel, udvalgt efter et rent tilfældighedsprincip, gives videre til barnet. Forplantning mellem to individer kan derfor sammenlignes med tilfældig udtagning af en stikprøve på to, blandt fire foreliggende muligheder. Hyppigheden af en given allel vil derfor ikke reproduceres eksakt i den næste generation - der optræder såkaldt stikprøvefejl (sampling error) som følge af tilfældig variation. Når dette gentages i næste generation optræder en ny stikprøvefejl, baseret på den nye genhyppighed. Der er ikke noget der tvinger hyppigheden tilbage til udgangsværdien, fordi populationen ikke besidder nogen "genetisk hukommelse".

Jo mindre befolkningen er, jo større konsekvenser kan de tilfældige fluktuationer få inden for et begrænset antal generationer. I meget små populationer kan en genvariant (allel) helt tabes i løbet af ret få generationer, eller omvendt blive "fikseret", så den er den eneste forekommende allel i hele befolkningen (se figur 8-3). Tilfældig genetisk fluktuation fører således altid til mindre

genetisk variation, end den variation som foreligger til at begynde med²³⁸.



Figur 8—3. Simulering af genetisk flaskehalseffekt. Fire populationer på hver ti individer. En farve (stregtype) repræsenterer en population. Hvis en streg rammer top- eller bundlinje, har populationen mistet sin variation på dette genlocus. Kun frekvens af den ene af to alleler er vist (idet $A+a=1$). Efter Dean 1998.

GENETISK FLUKTUATION - EKSEMPEL

Det genetiske "lotteris" teoretiske effekt i en lille befolkning illustreres af denne → applet, hvor udviklingen i en lille befolkning matematisk kan simuleres, efter at brugeren har indtastet forudsætninger om initial befolkningsstørrelse, udgangshyppighed for genmutationen, og antal generationer. Kører man programmet flere gange på samme udgangsværdier, ses det, at mutationen i nogle tilfælde elimineres, i andre tilfælde fikseres, og i atter andre tilfælde opnår en høj hyppighed²³⁹. På tilsvarende vis er Figur 8—3, side 103 dannet²⁴⁰.

²³⁸ Suzuki, D.T., Griffiths, A.J.F., Miller, J.H. and Lewontin, R.C. in: An Introduction to Genetic Analysis 4th ed. W.H. Freeman 1989;704.

²³⁹ [The Genetic Drift Model](#)

²⁴⁰ [Dean AM. The molecular anatomy of an ancient adaptive event. American Scientist 1998;86:26-37.](#)

Oversigt: monogene sygdomme

8.2.TIDLIGT OG SENT DEBUTERENDE SYGDOMME

Prænatal information, risiko-vurdering og diagnostik vil især være relevant, hvor en påvisning tidligt i graviditeten kunne give en reel mulighed for behandling af fostret, eller ville have betydning for kvindens/parrets stillingtagen til evt. afbrydelse af graviditeten, jf. Abortlovens §3, stk. 1 nr. 3. Med enkelte meget sjældne undtagelser har prænatal behandling af fostret ikke betydning for monogene sygdommes prognose, således at perspektivet som *hovedregel* omfatter abortmuligheden. I det følgende omtales en række eksempler på sygdomme eller sygdomsgrupper, hvor der som hovedregel uden behandling er tale om væsentlig øget risiko for tidlig død, svær kronisk sygelighed med øget dødelighed i barnealder eller ung voksenalder, eller overlevelse med betydende mentale eller fysiske deficit. Der lægges vægt på behandlings mulighederne og prognosen med optimal behandling. Desuden omtales nogle eksempler på sent debuterende sygdomme.

8.2.1.TIDLIGT DEBUTERENDE SYGDOMME MED AUTOSOMAL RECESSIV ARVEGANG

CYSTISK FIBROSE

Cystisk fibrose forekommer med større hyppighed hos mennesker af vesteuropæisk afstamning end i andre befolkninger. Omkring 3% af alle danskere er anlægs bærere, med en hyppighed af syge homozygote på 1:4700, eller 14-15 syge børn årligt. Antallet af CF-patienter i Danmark er i dag ca. 400.

Sygdommen skyldes en genmutation som bevirker en universel transportdefekt i de kloridkanaler, som er en integreret del af levende

cellers ydervæg (cellemembran). Konsekvensen af defekten er, at alle sekreter bliver tørre og salte. Det slim som findes på lungernes indre overflade størkner og sejgtrækker, ligesom tilsvarende ændringer i bugspytkirtlens sekreter fører til at kirtlens udførselsgange tilstoppes. Indtørrede tarmsekreter hæmmer tarmfunktionen, og sygdommen debuterer hos en del af børnene med ileus ("tarmslyng") i nyfødthedsperioden. Hos andre ses dårlig trivsel i første leveår.

Sygdommen var for få årtier siden næsten uvægerligt dødelig i tidlig barnealder. Karakteristisk for den er en stærkt øget tilbøjelighed til luftvejs-infektioner, ofte med langrukkent forløb. Tidlig diagnose og behandlingsmæssige fremskridt (bl.a. med inhalationsbehandling (mucomyst), antibiotika, fysioterapi, enzymer) kombineret med energisk imødegåelse af lunge- og tarmkomplikationer samt fordøjelsesinsufficiens, har ført til, at den forventede levetid i dag er øget til 40 år. Mange yngre voksne med cystisk fibrose har normal erhvervsevne, men lever med bevidstheden om sygdommens uafvendelige progression. Symptomernes sværhedsgrad kan variere. Det diskuteres om der er korrelation mellem genotype og klinisk fænotype. Patienter med delta F508 mutation (som findes hos 90% af danske patienter) har som hovedregel alvorlig sygdom.

Lungelidelsens progression er den afgørende determinant for livskvalitet og livslængde. Næsten alle cystisk fibrose patienter dør pga. lungekomplikationer. En simpel lungefunktionstest (forceret eksspiratorisk volumen, FEV₁) er prædiktiv for mortalitet, idet halvdelen af patienter med FEV₁ < 30% dør inden to år. Lungetransplantation er i denne situation eneste mulignede (5-års overlevelse knap 50%)²⁴¹. Cystisk

fibrose er et vigtigt genterapeutisk forskningsfelt.

ARVELIGE STOFSKIFTESYGDOMME²⁴²

Ved arvelige stofskiftesygdomme (inborn errors of metabolism) forstås ofte defekter i stofskiftets opbygning eller nedbrydning af *proteiner, kulhydrater eller fedstoffer*, som følge af mutation i et enkelt gen. De fleste er autosomal recessive, men enkelte har en anden arvegang, især kønsbunden.

Genmutation fører her til dannelse af et abnormt enzym, der bestemmer hastigheden af et af de mange forgrenede reaktionstrin i stofskiftet. Dette kan føre til ophobning af et skadeligt stof *foran* reaktionstrinnet (fordi stoffet ikke omsættes), og/eller til mangel på et nødvendigt stof *efter* reaktionstrinnet (fordi stoffet ikke dannes). Der kendes et stort antal sygdomme inden for denne kategori, som hver for sig er sjældne eller ekstremt sjældne. Den *samlede* hyppighed blandt nyfødte anslås noget vekslende, 1:2500-1:5000 måske afhængig af, hvor mange sygdomme der medtages under betegnelsen. Hyppigheden af de enkelte sygdomme kan udvise store variationer betinget af etniske-geografiske forhold²⁴³.

Børn som er født med arvelige stofskiftesygdomme er som regel raske ved fødslen²⁴⁴, idet moderens stofskifte kan kompensere følger af den biokemiske defekt, så længe placentarkredsløbet er intakt. Prænatal diagnostik ville derfor som

²⁴² [eMedicine - Pediatrics, Inborn Errors of Metabolism : Article by Debra L Weiner, MD, PhD](#)

²⁴³ Eksempelvis er prævalensen af Fenylketonuri i Danmark ca 1:12.000, mens den blandt israelere af østeuropæisk-jødisk herkomst (azkenasi) er 1:180.000.

²⁴⁴ Undtagelser: biotin afhængighed og metylmalonat acidæmi, som begge er livstruende, er diagnosticeret ved amniocentese og behandlet *intrauterint*, med fødsel af raske børn.

²⁴¹ [Cystic Fibrosis Foundation: Facts about lung transplantation](#)

hovedregel ikke have betydning for behandlings mulighederne.

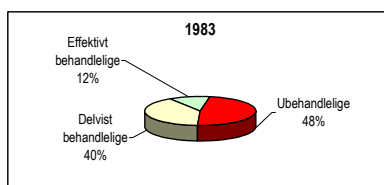
Nogle af sygdommene debuterer tidligt med et akut, evt. sepsislignende sygdomsbillede præget af metabolisk acidose (syreforgiftning) eller ophobning af ammoniak i blodet, evt. ledsaget af hypoglykæmi. Andre debuterer senere i barnealderen med mere gradvist indsættende symptomer. Symptomatologien er uhyre varieret pga. det store antal forskellige sygdomme, men almindelige tegn, der bør vække mistanke, er tiltagende dårlig trivsel, med afvigelse fra vægtkurven og forsinket ankomst til udviklingsmæssige milepæle. Ubehandlet medfører mange af disse sygdomme, især de tidligt debuterende, en tiltagende intelligensdefekt og/eller svære neurologiske skader, evt. tidlig død.

En mindre del af de arvelige stofskiftesygdomme kan behandles med særdeles godt resultat, så børnene udvikler sig normalt også intelligensmæssigt²⁴⁵. Det drejer sig om godt en tiendedel af sygdommene, bl.a. fenyketonuri (PKU)²⁴⁶. Prænatal diagnostik for fenyketonuri efterspørges på grund af de gode behandlingsmuligheder kun sjældent i Danmark.

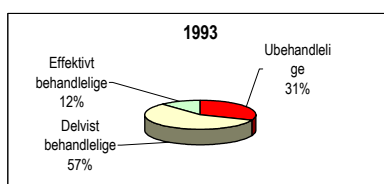
Ved et langt større antal stofskiftesygdomme kan behandling uden at være fuldt effektiv dog forsinke progression eller lindre symptomer.

²⁴⁵ Medfødte sygdomme i aminosyre-stofskiftet (Fenyketonuri, maternal fenyketonuri, ahornsirup sygdom, homocystinuri, metylmalonat acidæmi, pronionsyre acidæmi, isovalerianesyre acidæmi og andre forstyrrelser af leucin stofskiftet, glutarsyre acidæmi type I og tyrosinæmi type I og II, samt uristofcyklus forstyrrelser er sjældne sygdomme som kan behandles med diæt. Ubehandlet fører næsten alle disse sygdomme til svær mental retardering og død.

²⁴⁶ [NCBI Genes and Disease Map: Phenylketonuria](#)



Figur 8—4. Andel af medfødte stofskiftesygdomme som var helt refraktære (ubehandlelige), havde delvist behandlingsrespons, eller kunne behandles kurativt (effektivt behandlelige) i 1983. Baseret på 65 tilfældigt udvalgte stofskiftesygdomme. Smlgn. figur 8-5. Baseret på data i Treacy et al 1995.²⁴⁷



Figur 8—5. Behandlingsrespons 1993, smlgn 1983-tal i figur 8.

I denne behandlingsmæssige "mellem-gruppe" er der sket en væsentlig udvikling i årene omkring 1990 (smlgn. Figur 8—4 med Figur 8—5, vælg forstørrelse i Web-versionen).

Godt en tredjedel af sygdommene er dog endnu (1995) helt refraktære mod behandling. Behandling kan, hvor en sådan er mulig, og afhængig af den biokemiske defekts karakter, eksempelvis bestå i eksklusion af en eller flere aminosyrer fra kosten, nitrogenfattig kost, tilførsel af bestemte stoffer, enzymsubstitution, eller organtransplantation. Ved en række arvelige stofskiftesygdomme afprøves stamcelletransplantation²⁴⁸.

²⁴⁷ [Treacy E, Childs B, Scriver CR. Response to treatment in hereditary metabolic disease: 1993-survey and 10-year comparison. Am J Hum Genet 1995;56\(2\):359-67 \(PubMed abstract\).](#)

²⁴⁸ [NMDP - Diseases Treatable by Stem Cell Transplant](#). Heraf fremgår Gaucher, Niemann-Pick, metakromatisk leukodystrofi, Krabbe, Wolman, Morquio

Bedst muligt behandlingsrespons afhænger ved disse sygdomme af, at behandling iværksættes tidligst muligt. Dette illustrerer betydningen af neonatal screening.²⁴⁹

ARVELIGE HÆMOGLOBINSYGDOMME

Ved arvelige hæmoglobin sygdomme forstås sygdomme, som skyldes monogent betingede defekter i produktionen af blodets iltbærende hæmoglobin.²⁵⁰ Disse sygdomme har traditionelt været meget sjældne i Danmark, men pga. indvandring bl.a. fra middelhavslande og afrikanske lande ændrer dette forhold sig. Der er to hovedgrupper af hæmoglobinsygdomme.

KVANTITATIVE (THALASSÆMIER)

Disse skyldes *nedsat syntese* af en af de to globinkæder, der findes i normalt hæmoglobin (alfa-, resp. beta-globinkæde). De klassificeres efter den kæde, hvis syntese er hæmmet (alfathalassæmi, resp. betathalassæmi)²⁵¹. De homozygote tilstande for beta-thalassæmi er som regel karakteriseret ved svær, transfusionskrævende sygdom som debuterer i første leveår med vækstreardering, lever-miltsvulst mv. Der er omkring 40 patienter med thalassæmi i Danmark.

Syndrom, Sanfilippo syndrom, Hunter syndrom, Scheie syndrom, Hurler syndrom, mfl.

²⁴⁹ I Danmark screenes neonatalt for fenyketonuri og hypothyroidisme. Blandt andre sygdomme hvor tidligt detektion kunne optimere behandlingsmulighederne kan som eksempler nævnes galactosæmi, kongenit adrenal hyperplasi (21-OH), biotinidase mangel, ahornsirupsygd, og homocystinuri.

²⁵⁰ Normale hæmoglobinmolekyler har hos forskellige mennesker samme grundstruktur, idet de består af to såkaldte globinkæder til hvilke der er koblet det iltbindende hæm-molekyle. Hos normale voksne finder man hæmoglobin A og A2 (i fosterlivet er Hb F dominerende).

²⁵¹ [MEDLINEplus Medical Encyclopedia \(upd. Sept. 2001\): Clinical thalassemia \(major and minor\)](#)

Uden behandling dør børn med betathalassæmi som regel inden de når voksenalderen. Hyppige blodtransfusioner kombineret med jernbindende behandling kan normalisere udviklingen i barnealderen, og på længere sigt nedsætte sygelighed og dødelighed. Ved stamcelle-transplantation er det i dag muligt at *helbrede* en stor del af de patienter, som får adgang til denne behandling. Den første vellykkede knoglemarvs-transplantation fandt sted i 1982 og er siden efterfulgt af mere end 1000 andre. Langtids-overlevelsen er omkring 80%, og blandt de overlevende angives ni ud af ti at være helbredt for deres sygdom.²⁵²

I Danmark er til dato 4 patienter af de i alt ca. 40 kendte behandlet med stamcelletransplantation.^{3]}

På verdensplan er adgangen til en sådan behandling endnu stærkt begrænset, og kun omkring hvert fjerde syge barn vil have en forligelig søskendedonor. Hertil kommer, at såvel den medicinske langtidsbehandling, som knoglemarvstransplantation med deraf følgende kontrol, er stærkt omkostningskrævende. Thalassæmi er i en række lande blevet et hovedmål for prænatal screening efter WHO-retningslinjerne.²⁵³

KVALITATIVE (SEGLCELLESYGDOM)²⁵⁴

Disse skyldes ændringer i hæmoglobins *struktur*, idet der dannes en abnorm globinkæde (aminosyresubstitution), hyppigst med dannelse af såkaldt Hæmoglobin S. Når blodets

iltspænding falder pga. vævenes udnyttelse af ilt, polymeriserer det abnorme hæmoglobin, hvilket fører til at de røde blodlegemer antager seglform.²⁵⁵

Seglcelleanæmien er ofte en alvorlig sygdom med tilbagevendende kriser domineret af knoglesmerter, udbredt vævs-destruktion, livstruende infektioner, svær blodmangel, evt. knoglemarvsvigt (aplastisk anæmi). Af uforklarlige årsager er forløbet i nogle tilfælde relativt mildt, evt. næsten symptomløst.

Seglcelleanæmi må i dag ligesom thalassæmi betragtes som en *potentielt helbredelig* genetisk sygdom, hvis der behandles i tide, men i praksis har kun en forsvindende del af det store antal patienter på verdensplan en sådan mulighed. Omkring 150 patienter er til nu behandlet med stamcelletransplantation fra HLA-identiske søskende på verdensplan.²⁵⁶ Flere fase III-undersøgelser har vist at over 90% af patienterne overlever, og at næsten alle initialt er sygdomsfri. Opfølgningstiden er i nogle tilfælde over ti år. Der er endnu mange problemer. Recidiv (genkomst) af seglcellesygdom ses hos omkring hver tiende transplanterede, og hos en del er der andre komplikationer. Indtruffen organskade kan ikke genoprettes, men progressionen standser. Dødeligheden i forbindelse med stamcelletransplantation for seglcelleanæmi har foreløbig været relativt høj (15%). Heroverfor står, at seglcelleanæmi, selv om den er en alvorlig sygdom, dog ikke er ligeså alvorlig som betathalassæmien. I mange tilfælde vil stillingtagen til

knoglemarvs-transplantation, hvor mulighed herfor er tilstede, derfor alligevel være særdeles belastende for en familie.²⁵⁷ Også seglcelleanæmi er i mange lande fortsat et vigtigt mål (target) for prænatal screening.

8.2.2. TIDLIGT DEBUTERENDE SYGDOMME MED KØNSBUNDEN RECESSIV ARVEGANG

HÆMOFILI (BLØDERSYGDOM)²⁵⁸

Klassisk blødersygdom omfatter to biokemiske varianter, hæmofili A og B. Sidstnævnte, som forekommer hos ca 1:10.000 drenge, er langt den hyppigste.

Sygdommens sværhedsgrad varierer omvendt proportional med faktor VIII-niveauet. Omkring halvdelen har den mest alvorlige form af sygdommen. Langt de fleste af disse drenge døde inden pubertetens indtræden, indtil behandling med faktorpræparater indførtes.

Den moderne behandling af blødersygdom bygger på injektion af den manglende koagulationsfaktor, enten livs-langt profylaktisk ved de svære tilfælde, eller *ad hoc* i milde tilfælde. Behandling helbreder ikke sygdommen, men er symptomatisk meget effektiv. Forekomst af neutraliserende antistoffer som nedsætter behandlingseffekten er sjælden, efter at genteknologisk syntese af *faktor VIII* er taget i brug. Sidstnævnte har desuden, sammen med screening af bloddonorer og varmebehandling mv., praktisk taget elimineret risikoen for at overføre HIV infektion til patienterne. Patienter med blødersygdom har med optimal behandling udsigt til stort set normal arbejdsevne og livslængde.

²⁵² Issaragrisil S. Proc of the 7th International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies, 31 May-4 June 1999, Bangkok, Thailan. Ref. 21 i dette link

^{3]} Personl.meddd. H. Birgens.

²⁵³ Working Group (WHO 1999): Primary health care approaches for prevention and control of congenital and genetic disorders

²⁵⁴ MEDLINEplus: Sickle Cell Anemia

²⁵⁵ Screening for Hemoglobinopathies. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services, 2nd Edition. Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion (1996)

²⁵⁶ Walters M. Management and therapy of sickle cell disease: stem cell transplantation. www.harvard.edu 2001.

²⁵⁷ Kodish E, Lantos J, Stocking C, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. A study of parents' decisions. N Engl J Med 1991;325(19): 1349-53. (PubMed abstract)

²⁵⁸ NHF | Bleeding Disorders Information Center | Hemophilia A

MUSKELDYSTROFI DUCHENNE (DMD)²⁵⁹

Der findes en række former for muskeldystrofi²⁶⁰, dvs en fremadskridende muskelsvækkelse, som invaliderer patienterne og sluttelig - ubehandlet - fører til død fordi åndedrætsmusklerne svigter. Den mest alvorlige form for muskeldystrofi er Duchenne (2.8:1000 drenge, måske lidt højere). Sygdommen viser sig oftest fra 3-års alderen, hvor barnet i begyndelsen blot kan virke klodset og karakteristisk ubehjælpssomt, når det vil rejse sig fra hugsiddende stilling.

Sygdommen er fremadskridende med tiltagende muskelsvækkelse, herunder af åndedrætsmusklerne. Behandlingen retter sig mod at afbøde følgerne heraf. Børnene er typisk kørestolsafhængige allerede fra 12-års alderen. Affektion af hjertemuskulaturen findes hos alle over 18 år. Åndedrætsproblemerne og hjertelidelsen skrider ubønhørligt frem, og trods respiratorstøtte og anden understøttende behandling dør de fleste som meget unge.

FRAGILT X SYNDROM²⁶¹

Dette er et X-bundet syndrom som afficerer begge køn, men i varierende grad. Den skyldes en såkaldt dynamisk mutation, dvs. en mutation, der kan ændre størrelse fra generation til generation. Drenge med en såkaldt fuldmutation har oftest et betydeligt intelligensdeficit (IK 30-60), hvorimod kun knap halvdelen af piger med fuldmutation er mentalt retarderede/udviklingshæmmede²⁶². Der kan i nogle tilfælde være autistiske træk, hyperaktivitet, og evt. visse udseendemæssige særpræg. Det blev

tidligere antaget, at syndromet fandtes hos 1:1250 drenge. Bl.a. af denne grund blev der internationalt advokeret for prænatal screening. Molekylærgenetiske undersøgelser har ført til væsentlig lavere skøn over hyppigheden²⁶³, som nu anslås at være 1:4000-1:6000 (drenge), og 1:8000-1:9000 (piger)²⁶⁴.

Fragilt-X syndrom er stationært. Levetiden er ikke reduceret.

SJÆLDNE PRIMÆRE IMMUNDEFEKTER

Et menneskes immunforsvar har to hovedbestanddele: den ene bygger på, at B-lymfocytter etablerer et målrettet antistof-forsvar. Den andet på, at T-lymfocytter etablerer et målrettet celle-forsvar samt stimulerer B-lymfocytterne.

Svær kombineret immundefekt (SCID) er en primær immundefekt som involverer både T- og B-lymfocytterne. Resultatet er at barnets organisme er stort set forsvarsløst over for infektioner, så overlevelse uden effektive interventionsmuligheder er betinget af ophold i absolut sterile omgivelser ("boble-børn"). Den hyppigste form er X-bunden recessiv²⁶⁵. Vellykket behandling med stamcelletransplantation (f.eks. HLA-matchet knoglemarv) kan helbrede denne sygdom, ligesom gentterapi har vist sig virksom i nogle tilfælde, hvor stamcelletransplantation ikke kan udføres.

Det sjældne *Wiskott-Aldrich syndrom* (1:250.000) skyldes en genmutation som bl.a. interfererer med vækst og differentiering af de blodcelledannende (hæmopoietiske) stamceller. Følgen heraf er defekte blodplader, med øget destruktion af disse, samt immundefekter. Næsten alle disse drenge døde tidligere i

første leveår. Med medicinsk behandling og splenektomi er levealderen øget til 8-10 år. Stamcelletransplantation kan, især hvis en egnet søskendedonor findes, helbrede både de hæmatologiske og de immunologiske defekter. I en nyere serie var 5-års overlevelsen efter matchet søskende transplantation tæt på 90%, mod 70% med ubeslægtet donor²⁶⁶.

8.2.3. TIDLIGT DEBUTERENDE SYGDOMME MED AUTOSOMAL DOMINANT ARVEGANG

Tuberøs sklerose er en autosomal dominant arvelig sygdom med anslået hyppighed på 1:10.000, hvis lette tilfælde medtages. Symptomerne kan være epilepsi, mental retardering, adfærdss forstyrrelser, eventuelt autisme. Desuden ses karakteristiske hudsymptomer, samt godartede tumorlignende noduli (knuder) og tubera (knoldede strukturer) i hjernen og nethinden, og evt. også godartede tumorer i andre organer. Sygdommens ekspression er yderst variabel, fra få og milde manifestationer til alvorlige multisystemiske manifestationer. Dette kan kan vanskeliggøre vurdering af gentagelsesrisikoen. Med relevant medicinsk og kirurgisk behandling har flertallet i dag udsigt til at leve lige så længe som andre. Andelen af nymutationer ved tuberøs sclerose er 60- 80%.

8.2.4. SENT DEBUTERENDE SYGDOMME MED AUTOSOMAL DOMINANT ARVEGANG

De sent debuterende tilstande har traditionelt med visse undtagelser – især myoton dystrofi og chorea Huntington - spillet en ringe rolle for den prænatale diagnostik. Nogle eksempler på disse sygdomme omtales, bl.a. fordi det er tænkeligt, at øget anvendelse af præsymptomatisk diagnostik i den voksne befolkning i nogle tilfælde

²⁵⁹ [MEDLINEplus: Muscular Dystrophy](#)

²⁶⁰ [Oversigt: former for muskeldystrofi. http://www.mdausa.org/publications/fadmdbmd.html](#)

²⁶¹ [MEDLINEplus Medical Encyclopedia: Fragile X syndrome](#)

²⁶² Hjalgrim H, Grønskov K, Brøndum-Nielsen K. Fragilt X-syndrom. Ugeskr Laeger 1998;160(37):5330-5334.

²⁶³ Morton JE, Bunday S, Webb TP, et al. J Med Genet 1997;34:1-5.

²⁶⁴ [FMR1 and the Fragile X Syndrome: HuGE factsheet \(2000\)](#)

²⁶⁵ Andre endnu sjældnere former for SCID er som regel autosomal recessive (bl.a. den form, som er knyttet til mangel på enzymet ADA.

²⁶⁶ [eMedicine - Wiskott-Aldrich Syndrome : Article by Donald A Dibern Jr. MD](#)

kan medføre øget opmærksomhed på en arverisiko.

HUNTINGTON'S CHOREA (AD)

Huntington's sygdom²⁶⁷ er en uhelbredelig svær sygdom, som skyldes degeneration af celler i hjernen. Prævalensen er omkring 4-7:100.000 i den vesteuropæiske befolkning. Symptomer på sygdommen udvikles gradvist, hyppigst efter omkring 30-års alderen, men i få tilfælde, specielt hvis sygdommen er arvet fra faderen, kan de udvikles langt tidligere. Symptomerne omfatter hukommelssvigt, depression, iritabilitet og karakteristiske såkaldt choreatiske bevægelses forstyrrelser (St Veits dans).

En person som arver sygdomsgenet vil før eller siden udvikle manifest sygdom (100% penetrans), men graden af sygdom varierer mellem individer. Der kendes ingen behandling.

I tilfælde, hvor et par ønsker prænatal diagnostik fordi der er fortillende i den enes familie, kan det evt. også være et ønske, at evt. bærertilstand hos den pågældende i parret ikke må kunne afgøres. Dette udelukker direkte diagnostik, fordi påvisning af sygdomsgenet hos fostret her vil betyde, at den pågældende i parret er præsymptomatisk bærer. En mulighed er at undersøge, om fostret har arvet et kromosom nr. 4 fra den syge bedsteforælder. Hvis det er tilfældet, er der 50% risiko for at det har arvet sygdomsmutationen, uden at der deraf kan sluttes noget yderligere om faderens/moderens bærer-tilstand. På dette vanskelige grundlag tager parret stilling til, om graviditeten skal afbrydes.

MYOTON DYSTROFI

Myoton dystrofi skyldes en dynamisk mutation, hvor der er ekspansion af en kort DNA-sekvens (svt. Huntington, Fragil-X syndrom

mfl.). Omkring 25% er *de novo*.²⁶⁸

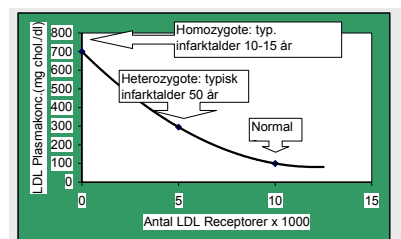
Den adskiller sig fra andre muskeldystrofier bl.a. ved, at muskelsvækkelsen ledsages af forlænget afslapningsfase efter sammentrækning af en muskel. Hyppigheden er ca. 5 per 100.000. Udover myotoni har patienterne kraftnedsættelse, mest udtalt i ansigtets og halsens muskler, ofte endokrine forstyrrelser, grå stær, ledningsforstyrrelser i hjertet og undertiden nedsat intelligens. Der er ingen kausal behandling. Forløbet er langsomt progredierende, og mange patienter bliver kørestolsbundne. Manifestationerne varierer fra invaliderende, evt. livsforkortende tilfælde til meget milde forløb. Jo større ekspansion af mutationen, jo tidligere og jo sværere er sygdommen som hovedregel.

Omkring halvdelen af tyveårige mutationsbærere har symptomer, men hos nogle viser sygdommen sig først efter halvtredsårsalderen. I sjældne tilfælde viser sygdommen sig ved fødslen - her ofte med affektion af respirationsmuskler og tidlig død - eller i barndommen. Et karakteristisk træk ved denne sygdom er, at sygdommens sværhedsgrad i reglen tiltager fra generation til generation i en familie, som udtryk for tiltagende ekspansion af den dynamiske mutation.

FAMILIÆR HYPERKOLESTEROLÆMI²⁶⁹

Dette er måske den almindeligste af alle monogene arvelige sygdomme, med en hyppighed i befolkningen på omkring 1:500 (heterozygot form). Ved denne tilstand ses nedsat antal LDL-receptorer og høje koncentrationer af LDL-cholesterol (LDL-C), som er associeret med høj risiko for alvorlige manifestationer af koronarkarsygdom, selv i fravær af andre kendte risikofaktorer (se figur Figur 8-6, side 108). Blandt heterozygote ubehandlede viser hjertesygdommen sig efter 30 års

alderen, blandt homozygote ubehandlede allerede i barnalderen.



Figur 8-6. Typiske infarktaldre blandt homozygote og heterozygote for monogen familiær hyperkolesterolemie, samt blandt andre, relateret til antal low density lipoprotein (LDL) receptorer og LDL-koncentration i plasma (efter Vogel & Motulsky 1986).

Typisk optræder akut hjerterinfarkt hos afficerede mænd i 40-50 års alderen, en del dog allerede i 30-40 års alderen. Den kumulerede risiko for mænd op til 60 år er omkring 85%. Incidensen hos kvinder er tilsvarende forøget, men "forskudt" aldersmæssigt cirka ti år opad.

Hensigtsmæssig kost, motion, kombineret med moderne kolesterol-sænkende lægemidler (statiner) kan reducere koncentrationen af blodlipid, hvilket har en signifikant virkning på sygdoms manifestationerne (dokumenteret i flere randomiserede undersøgelser. I de fem største undersøgelser, omfattende i alt godt 30.000 personer, fandtes reduktioner på 25% til 40% af hyppigheden af hhv. dødelige og ikkedødelige koronare iskæmi-tilfælde)²⁷⁰.

FAMILIÆR POLYCYSTISK NYRESYGDOM

Autosomal dominant polycystisk nyresygdom, APKD, kan skyldes mutation i flere forskellige gener. Penetransen er meget høj, men der er variabel ekspression, også inden for den enkelte familie, hvad angår f.eks. alder for nyresvigt eller organaffektion. Der ses multiple cyster i nyrerne, i nogle tilfælde

²⁶⁷ [MEDLINEplus: Huntington's Disease](#)

²⁶⁸ [GeneReviews: Myotonic Dystrophy](#)

²⁶⁹ [MEDLINEplus Medical Encyclopedia: Familial hypercholesterolemia](#)

²⁷⁰ [When Should Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Be Treated?](#)

ledsaget af cyster i lever, bugspytkirtel og testikler, eller med udvidelser af blodkar i hjernen (aneurismer). Nyrecysterne tiltager i størrelse og vil med tiden påvirke nyrefunktionen. Sekundært følger heraf højt blodtryk, anæmi, infektion, og slutteligt ofte nyresvigt.²⁷¹ Sydomsogenet findes hos omkring 1:1000 danskere.²⁷²

Sygdommen er langsomt fremadskridende henimod nyresvigt, som kræver hæmodialyse eller nyretransplantation. Den diagnosticeres primært ved ultralydundersøgelse af nyrerne. Afficerede personer har som hovedregel ved 30 års alderen påviselige nyrecyster. DNA undersøgelse for sygdommen er oftest en såkaldt koblingsundersøgelse, dvs. en indirekte undersøgelse, som kræver undersøgelse af flere familiedemedlemmer, herunder afficerede. I en undersøgelse blandt voksne med øget risiko pga. slægtskab med afficerede fandtes interesse for præsymptomatisk diagnostik, men kun i et enkelt eksempel valgte et anlægsbærende par prænatal diagnostik.²⁷³

ARVELIG BRYST-OG ÆGGESTOKKRÆFT (BROC)

5-10% af alle tilfælde af brystkræft er arvelig, og i nogle af familierne optræder desuden æggestokkræft. Der kendes i dag to bryst- og ovariekræft-disponerende gener, BRCA1 og BRCA2. Generne har ikke fuld penetrans, dvs. at ikke alle kvinder med mutation i et af BRCA generne udvikler brystkræft.

Hos en kvinde med BRCA1 mutation er odds for at udvikle brystkræft i kvindens levetid 4:1 (80% sandsynlighed), mens odds for at udvikle æggestokkræft er omkring 1:1 (40-60% sandsynlighed). Hos kvinder med BRCA2 mutation er odds i begge tilfælde lidt lavere. Dette vil bl.a. føre til at profylaktisk (forebyggende) mastektomi (operation med fjernelse af bryster) og/eller oophorectomi (fjernelse af æggestokke) afvejes over for regelmæssige undersøgelser.

Arbejdsgruppen har ikke kendskab til at der herhjemme er ønsket prænatal diagnostik for BRCA-mutation, men dette spørgsmål har været rejst i litteraturen.²⁷⁴

ARVELIG ALFA-1 ANTITRYPSIN MANGEL

Alfa-1-antitrypsin er en såkaldt protease inhibitor, som dannes i leveren og beskytter lungevævet ved at hæmme enzymatisk nedbrydning. En hyppigt forekommende mutation i et gen, som koder for dannelsen af alfa-1-antitrypsin, antages at være opstået i det sydlige Skandinavien²⁷⁵. 5% af den danske befolkning er heterozygot for mutationen²⁷⁶, hvilket svarer til en homozygotfrekvens på 1:1600.

Homozygoter har en stor risiko for at udvikle kronisk obstruktiv lungelidelse, særligt hvis de er rygere, hvorimod der kun er en beskedet overrisiko herfor blandt heterozygoter (RR=1.5)²⁷⁷.

I sjældne tilfælde kan der hos homozygoter forekomme en *tidlig debuterende* leverpåvirkning, som evt. kan føre til barnets død. Ønske om prænatal diagnostik for alfa-1-antitrypsin mangel fremsættes især hvor dette er forekommet i en familie, og hvor sygdommen således optræder med tidlig debut.

ARVELIG HÆMOKROMATOSE

Mutation i det såkaldte HFE-gen kan forårsage en defekt i jernmetabolismen, som fører til ophobning og aflejring af jern i vævene, og deraf betinget vævsskade med udvikling af skrumpelever, sukkersyge, hjertesygdom, impotens og ledaffektion samt risiko for udvikling af leverkræft. Sygdomsdebut er oftest i 40-50 års alderen hos mænd, lidt senere hos kvinder. Der findes en simpel, effektivt symptomforebyggende behandling (åreladning med jævne mellemrum), hvilket har ført til forslag om postnatal screening.

HFE-mutationen forekommer hos 1:8-1:10. Dette giver en forventelig homozygotfrekvens på 0,33%, hvilket ville gøre den til den hyppigste arvelige sygdom der kendes. Der er imidlertid nu holdepunkter for en meget lav penetrans, således at måske blot omkring 1% af homozygoter udvikler kliniske symptomer.

Hæmokromatose er eksempel på arvelige tilstande, hvor prænatal diagnostik hverken ville gavne barnet, eller give forældrene relevante handlemuligheder.

²⁷¹ [MEDLINEplus Medical Encyclopedia: Polycystic kidney disease](#)

²⁷² Dalgaard, O. Z.: Bilateral polycystic disease of the kidneys: a follow-up of two-hundred and eighty-four patients and their families. Copenhagen, Denmark: E. Munksgaard (pub.) 1957.

²⁷³ [Hodgkinson KA, Kerzin-Storarr L, Watters EA, Harris R. J Med Genet 1990;9:552-558.](#)

²⁷⁴ Lancaster JM, Wiseman RW, Berchuck A. An inevitable dilemma: prenatal testing for mutations in the BRCA1 breast-ovarian cancer genes. Obstet Gynecol 1996;87(2):306-309.

²⁷⁵ [Alpha-1-antitrypsin Deficiency](#)

²⁷⁶ Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, et al. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population. Ann. Intern. Med. 136: 270-279, 2002. PubMed ID : [11848724](#)

²⁷⁷ Dahl mfl., ref. 276.

8.3.DEN PRÆDIKTIVE VÆRDI AF PARRETS HISTORIE

8.3.1.PRÆDIKTIV VÆRDI AF OPLYSNING OM FAMILIÆRE FORTILFÆLDE

Vejledningen om prænatal genetisk information, rådgivning og undersøgelse (1994) fastsætter, at den praktiserende læge skal henvise kvinden til genetisk rådgivning/invasiv diagnostik *hvis* det kommende barns mor og/eller far tidligere har fået et barn med alvorlig monogen sygdom, *hvis* en af dem selv lider af en alvorlig monogen sygdom, eller *hvis* en af dem har kendt bærerstatus herfor. Endvidere *hvis* der blandt det kommende barns onkler, tanter, fætre og kusiner kendes tilfælde af alvorlig monogen sygdom eller bærerstatus herfor²⁷⁸

Relevansen af disse risikokriterier fremgår af *Tabel 8—B, side 110*, som viser, at kendskab til et afficeret familiemedlem inden for de medtagne slægtskabsgrader som oftest vil indicere en meget stor risiko i graviditeten. Den praktiserende læge kan ikke forudsættes at have kendskab til det store antal arvelige monogene sygdomme, der findes, og det vil derfor ofte dreje sig om at spørge generelt for at mobilisere sådanne oplysninger fra kvinden. Lægen bør dog bl.a. være fortrolig med symptomer på muskeldystrofi, specielt Duchenne, og på cystisk fibrose, ligesom han bør kunne spørge med tanke på arvelig stofskiftesygdom (trivsel, milepæle, mental retardering, neonatal ”sepsis”, uventet død).

Hvad enten familieoplysninger fremkommer i et systematisk screeningsregi, eller som led i en af kvinden ønsket udredning, kan der i princippet skelnes mellem to udfald: *positiv* familiehistorie (tidligere forekomst), respektive *negativ* familiehistorie (ikke tidligere forekomst). Den prædiktive værdi af disse to udfald vurderes i det følgende.

²⁷⁸ Oplysning om alvorlig monogen sygdom mv. hos det kommende barns bedsteforældre er, som det fremgår, ikke forudsat i vejledningen. En konsekvens af dette er, at sendebuterende monogene sygdomme kun i begrænset omfang vil opdages (hvilket kan have været tilstræbt); desuden, at øget risiko for en kønsbunden recessive sygdom hos barnet i nogle tilfælde vil undgå opdagelse.

	1. grad slægt	Risiko	2.-3. grad slægt	Risiko
Autosomal dominant	Bror, søster	50%	Onkel, tante, nevø, niece	25%
	Søn, datter	50%	Fætter, kusine	12½%
X-bunden recessiv	Bror	50%	Mat. onkel	50%
	Søster (bærer)	50%	Mat. tante (bær)	50%
Autosomal recessiv	Bror, søster	25%	Onkel, tante, nevø, niece	<1%
	Søn, datter	<1%	Fætter, kusine	<1%

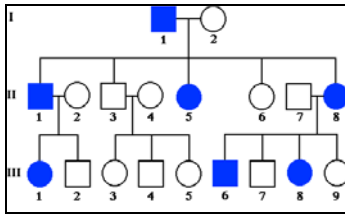
Tabel 8—B. Risiko for monogen arvelig sygdom blandt slægtsninge til en syg person, fordelt efter sygdommens arvemåde. Efter Vogel & Motulsky 1986 (modificeret).

POSITIV FAMILIEHISTORIE

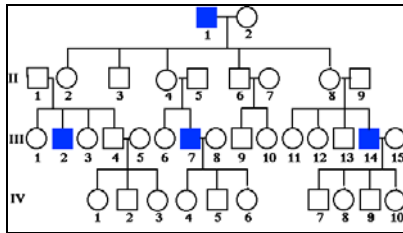
Hvis familiehistorien rummer oplysning om et eller flere tilfælde af (sandsynlig) autosomal dominant eller kønsbunden recessiv sygdom, kan der være en meget høj risiko i graviditeten (*Tabel 8—B*). Blandt slægtsning t.o.m. 3 gradslægtsninge til en proband vil risikoen for sygdom ofte kunne være fra 12½%-50%. Dette svarer til odds i intervallet 1:1-1:7. Den *prædiktive værdi* af positiv familieanamnese er dermed særdeles god når det gælder dominante og kønsbunden recessive sygdomme.

For de autosomale recessive sygdommes vedkommende vil oplysning om afficeret horisontal 1.gradslægtsning (søster, bror) føre til en gentagelsesrisiko på 25% (Odds 1:3), hvilket ligeledes er meget høje odds. Den *prædiktive værdi* af positiv familieanamnes er her lige så god, som ved de dominante og kønsbundne sygdomme. Derimod vil risikoen ved afficeret 2.-3.gradslægtsning til det kommende barn nok være øget, men den absolutte risiko vil dog oftest være under ½%, i mange tilfælde lav.²⁷⁹

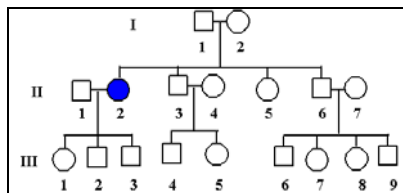
²⁷⁹ Generelt: $\frac{1}{2} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{8}$ af bærerfrekvensen i befolkningen for det pågældende gen.



Figur 8—7. Eksempel på autosomal dominant arvegang. Generationer overspringes ikke. Både hunkøn og hankøn afficeres (odds 1:1).



Figur 8—8. Eksempel på X-bundet recessiv arvegang: syge drenge med en syg bedstefar; raske mødre med syge drengebørn; ingen syge piger. Ingen far-til-søn transmission.



Figur 8—9. Eksempel på skjult arv (autosomal recessiv), hvor der kræves mutation af begge alleler på et genlocus, for at sygdom manifesterer sig. Forældrene til en syg er begge raske anlæggsbærere.

NEGATIV FAMILIEHISTORIE

Tidligt debuterende sygdomme. Selv om der ikke findes oplysning om tidligere forekomst af en bestemt monogen sygdom i en familie, kan man ikke over for et par *udelukke* fødsel af et barn med den pågældende sygdom. Der er flere grunde hertil. Detektionsraten for *kønsbundne recessive sygdomme* er ofte blot omkring 30%, fordi sygdommen kan passere uobserveret gennem raske kvindelige anæggsbærere, eller kan skyldes nymutation. Alvorlige *dominante sygdomme med tidlig debut* skyldes næsten altid nymutation. I forhold til *autosomal recessive sygdomme* er detektionsraten endnu lavere end ved de forannevnte sygdomme (skjult arv); Den *prædiktive værdi* af en negativ familiehistorie (odds for affektion trods negativt testresultat, OANR) vil med andre ord, når det drejer sig om tidligt debuterende monogene sygdomme, være temmelig beskeden.

Sent debuterende sygdomme. Risikoen for få et barn med en nærmere bestemt *sent debuterende monogen sygdom* vil være lav, hvis en relevant optaget familieanamnese ikke identificerer familiære fortilfælde af sygdommen. Dette skyldes, at de fleste af disse sygdomme har dominant arvegang, og kun en lille del af dem skyldes nymutation. Detektionsraten vil derfor være høj, og den *prædiktive værdi* af en negativ familieanamnese (OANR) vil også være høj. Sidstnævnte forudsætter dog, at der også er spurgt til sygdom hos bedsteforældre, hvilket ikke forudsættes i Sundhedsstyrelsens vejledning fra 1994. Ved *undladelse* heraf kan et negativt resultat af familieanamesen ikke tillægges væsentlig prædiktiv værdi for den gravide/parret.

SAMLET VEDRØRENDE DEN PRÆDIKTIVE VÆRDI AF FAMILIEHISTORIEN

Samlet er udspørgen om afficerede fortilfælde i familien, særligt hvor det drejer sig om de tidligdebuterende sygdomme, et screeningsinstrument med ret beskeden detektionsrate, og *et negativt resultat har som hovedregel kun ringe prædiktiv værdi*. Derimod har et positivt resultat en høj, ofte meget høj prædiktiv værdi.

Den *høje positive prædiktive værdi* berettiger familieanamesens stilling som forankringspunkt for en vurdering af risiko for arvelige monogene sygdomme. Den *lave negative prædiktive værdi* (og detektionsrate) berettiger på den anden side at efterspørge undersøgelser, som ville kunne påvise arvelige anlæg. I praksis betyder dette, at anlægssbærerdiagnostik for flest muligt alvorlige monogene sygdomme, såfremt de tekniske (og økonomiske) forudsætninger herfor var til stede, og informationsproblematikken kunne løses tilfredsstillende, ville være et fagligt relevant tilbud til en gravid/et par, som på informeret grundlag ønskede deres risiko belyst, såvel hvor familieanamesen var positiv, som hvor den var negativ.

8.3.2. PRÆDIKTIV VÆRDI AF SLÆGTSKAB MELLEM FORÆLDRENE

Familieanamesen bør suppleres, hvor der foreligger slægtskab mellem forældrene, specielt såfremt der er fortilfælde af dokumenteret eller formodet autosomal recessiv sygdom i anamesen. Betegnelsen konsangvint eller blodbeslægtet forhold reserveres traditionelt for

de forhold, hvori parterne er tættere beslægtet end halvfætre-halvkusiner. Konsangvine forhold omfatter dermed såvel de ulovlige incestuøse forhold (far-datter, hel- og halvsøskende forhold), som de lovlige, ikke-incestuøse (fætter-kusine, onkel-niece mv.). Slægtskabsgraden har betydning for en evt. arverisiko, fordi den er korreleret med graden af genfællesskab.

Et barn har 50% af sine gener fælles med faderen (og den anden halvdel fælles med moderen), ligesom genfællesskabet mellem helsøskende også er 50%²⁸⁰. Et genfællesskab på 25% findes hos onkel-niece og hos tante-nevø. Fætre og kusiner er fælles om 12,5% af deres gener. Halvfætre, halvkusiner har 6,25% af deres gener fælles. Blandt ikke-beslægtede er andelen af fælles gener under 1%.

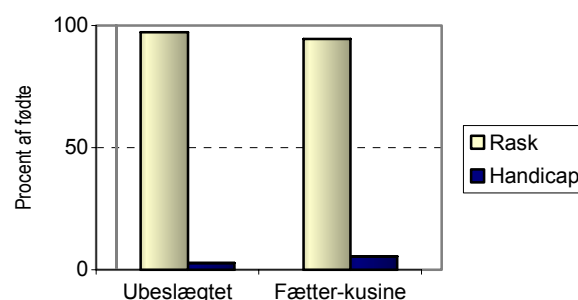
GENEREL RISIKO (RISIKO I ALLE FÆTTER-KUSINE ÆGTESKABER UNDER ÉT).

Bl.a. på baggrund af litteraturens oplysninger om konsangvine forhold blandt 38 forskellige befolkninger i Sydøstasien, Afrika, Europa og Sydamerika er det i et nyligt oversigtsarbejde vurderet, at risikoen for "væsentlige fødselsdefekter" (alvorlig medfødt sygdom eller udviklingsdefekt, mentalt handicap, misdannelse mv.) blandt afkom af fætter-kusine forhold er 1.7-2.8% højere end risikoen i ubeslægtede forhold^{281,282}.

²⁸⁰ Da der på et givet gen (locus) er to alleler, er sandsynligheden for, at to helsøskende har *begge* alleler ens, halvdelen heraf (25%). Tilsvarende gælder de øvrige nævnte tal.

²⁸¹ [Synthetic Theory of Evolution: Non-random Mating](#)

²⁸² Data fra lande med høj hyppighed eller systematisk registrering af konsangvinitet viser signifikante forskelle mellem konsangvine og ikke-konsangvine forhold. De største opgørelser er fra Japan, hvor hyppigheden af medfødte misdannelser var 6.2% hos børn af fætter-kusine par og 4.3% hos børn af kontrolpar. Kun et mindretal af de afficerede børn havde en genkendelig autosomal recessiv sygdom. I Norge, hvor hyppigheden af konsangvinitet er lav, har man registreret konsangvine forhold siden 1967. Blandt fætter-kusine par var hyppigheden af dødfødte børn 23.6/1000 sammenlignet med 13.4/1000 hos kontrolpar, hyppigheden af neonatale dødsfald var øget fra 14.9/1000 til 34.9/1000, og hyppigheden af nyfødte med misdannelser var 4.6%, sammenlignet med 2.2% blandt kontrolbørn (Stoltenberg et al 1999). Der er ikke tilsvarende danske opgørelser, og hverken konsangvinitet, socialt eller etnisk tilhørsforhold bliver registreret i Danmark.



Figur 8—10. Forekomst af alvorlig medfødt sygdom eller udviklingsdefekt mv. blandt 0-1 årige, fordelt efter om forældrene er ubeslægtede eller nærtbeslægtede (fætter-kusine).

Risikoen i bror-søster forhold eller forældre-barn forhold vurderes at være 6.8-11.2% højere end baggrundsrisikoen i hele befolkningen²⁸³.

En væsentlig del af overrisikoen tilskrives øget forekomst af sygdomme med skjult arvegang, hvor det samme sygdoms-gen skal arves fra begge forældrene, for at barnet bliver sygt (sygdomme med mere åbenlys arvegang, som f.eks. blødersygdom eller muskeldystrofi, hvor det er nok at arve sygdoms-genet fra den ene forælder, arves derimod med samme hyppighed i beslægtede og ubeslægtede ægteskaber).

En anden del af overrisikoen tilskrives forekomst af misdannelser og udviklingsdefekter som er betinget af et indviklet samspil mellem genetiske og ikke-genetiske forhold (multifaktoriel ætiologi). Konsangvinitet øger sandsynligheden for at få et afficeret barn med en multifaktoriel sygdom, men risikoforøgelsen er kun beskeden sammenlignet med de autosomale recessive sygdomme.

Størrelsesorden af den samlede gennemsnitlige risiko for genetisk raske, respektive syge børn i alle fætter-kusine ægteskaber under ét, sammenlignet med ubeslægtede ægteskaber, er illustreret i *Figur 8—10*. Risikoen ændres hvis der er oplysning om fortilfælde i familien.

²⁸³ Bennet RL, Motulsky AG, Bittles A, et al. Genetic Counseling and Screening Consanguineous Couples and Their Offspring. Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Counsel 2002;11:97-118.

ARVELIGE SYGDOMME

RISIKO, HVOR DER ER FORTILFÆLDE AF HANDICAP BLANDT SLÆGTNINGE.

I nogle familier vil man være klar over, at en medfødt sygdom, udviklingsforstyrrelse eller handicap er forekommet i en eller flere generationer, uden at man dog kan få øje på en simpel arvegang. Det kan f.eks. dreje sig om et eller flere tilfælde af dødfødsel, af mental retardering, af svære legemlige trivsels- og udviklingsproblemer, evt. sansedefekter i form af døvhed eller blindhed, eller mere eller mindre karakteristiske misdannelser. Grundlaget kan i nogle tilfælde være en recessiv sygdomsmutation, hvor ægteskab mellem en fætter og en kusine, som begge er raske, kan være forbundet med en stærkt øget risiko for, at et barn af dem vil fødes med den pågældende tilstand. I andre tilfælde kan grundlaget være polygent-multifaktorielt, og det vil da dreje sig om en langt mere beskeden forøgelse af risikoen.

I tilfælde hvor en sådan familiehistorie foreligger, bør de pågældende par informeres om muligheden af at opnå klinisk-genetisk rådgivning, med stillingtagen til diagnosen og beregning af risikoen, hvor dette er muligt.

INDAVLSRISIKO, SOM IKKE I SIG SELV SKYLDES BESLÆGTET INDGIFTE, MEN KAN FORSTÆRKE VIRKNINGEN HERAF.

Der findes andre årsager til indavl/indgifte end beslægtet indgifte. De samme former for arvelige handicaps, som influeres af slægtskab, kan selv på tværs af slægtsgrænser blive hyppige i små befolkningsgrupper, der længe har levet i relativ isolation – såkaldte geografiske, religiøse, kulturelle eller institutionelle ”isolater”. Forklaringen er som tidligere beskrevet, at når den samlede genpulje i en gruppe når under en vis størrelse kan tilfældige fluktuationer i arvmassens sammensætning (såkaldt genetisk drift) medføre, at nogle genvarianter varigt tabes fra genpuljen. Et sygdoms-gen kan derfor under uheldige omstændigheder opnå øget hyppighed, alene som følge af, at den samlede genetiske variation i gruppen bliver mindre.

De begrænsede muligheder for partnervalg inden for sådanne grupper vil i sig selv favorisere en tradition for beslægtet indgifte, evt. således at dette er hovedreglen. Effekten kan evt. yderligere forstærkes af en tendens til affolkning af isolatet, hvor de især de ”mest egnede” udvandrer.

	Risiko ved ube-slægtet partner-valg	Risiko fætter-kusine	Relativ risiko (RR)
Blodgruppe 0	1:2.8	1:2,7	1,04
Hæmokromatose	1:333	1:160	2,08
Cystisk fibrose	1:4700	~1:900	~5,2
Glykogenose V	1:40000	1:3200	12,5
Afibrinogenæmi	1:1000000	1:16000	62,5

Tabel 8—C. Beregnede a priori risici (relative risici) i ægteskaber mellem fætter og kusine, sammenlignet med risici blandt ubeslægtede forældre (blodgruppe 0 er ikke sygdom). Figuren illustrerer, at jo mere hyppig bærertilstand er, jo mindre betyder beslægtet partnervalg – og omvendt.

Blandt børn af de tilbageblevne vil man derfor kunne se en øget forekomst af eksempelvis uspecifikke medfødte misdannelser, død i tidlig barnealder, mental retardering, døvstumhed mv.

I mindre grad drejer det sig om veldefinerede autosomal recessive sygdomme. Uden genetisk specialviden vil man ofte give beslægtet indgifte skylden for hele miseren, og der kan ad den vej opstå stærkt overdrevne forestillinger om den almindelige risiko ved slægtskabsbånd mellem forældre²⁸⁴.

Helt op i nyere tid er der også i Europa mange eksempler på dette i form af små samfund som med daværende samfærdselsmidler var beliggende i ret afsondrede områder - f.eks. i bjergegne, på øer, eller i tyndt befolkede geografiske udkantsområder. En lille del af nutidens indvandrerfamilier må i dag forventes at have en tilsvarende baggrund. Der er ingen øget

²⁸⁴ En anden årsag til overvurdering beror på ubegrundede analogislutninger til plante- og dyreavl. Plante- og dyreavlere anvender kontrolleret positiv assortativ parring i den bevidste hensigt, at reducere den genetiske variation i populationen. Formålet er at ”renfremstille” en bestemt variant af hunde, heste eller husdyr. Hvis bror-søster dyr parres systematisk, vil alle individer blandt afkommet efter blot tyve generationer være fælles om mindst 98% af allelerne på alle genloci. Bagsiden af medaljen er, at fremgangsmåden kan føre til homozygoti også på skadelige genloci (jf f.eks. hof-tedyplasi blandt retrievere). Kommercielt forhandlede laboratoriemus til forsøg er bror-søster parret gennem mindst 50-100 generationer, og udgør derfor reelt en ”klon” af identiske individer.

ARVELIGE SYGDOMME

arvemæssig risiko ved at gifte sig med en person, hvis forældre var fætter-kusiner mv.

FORDOBLING AF BAGGRUNDSRISIKOEN

Som det fremgår af ovennævnte tal, er den gennemsnitlige risiko for, at et fætter-kusine par får et barn med en arvelig stofskiftesygdom, medfødt misdannelse eller mental retardering, omkring 2 gange så stor som ”baggrundsrisikoen” i et ikke-nærtbeslægtet par. Selv om konsangvinitet således øger risikoen for sygdomme forårsaget af autosomal recessiv og multifaktoriel arv, er der på ingen måde tale om en genetisk katastrofe, som man har kunnet få indtryk af fra mediernes behandling af spørgsmålet. For børn af mere fjernt beslægtede partnere end fætter-kusine, er sygdomsrisikoen ikke med sikkerhed højere end baggrundsbefolkningen.

8.3.3. PRÆDIKTIV VÆRDI AF OPLYSNING OM ETNISK TILHØRSFORHOLD

I en befolkning som rummer en række etniske minoriteter bør etnicitet indgå ved vurdering af risiko for specielt autosomale recessive sygdomme, idet hyppigheden af disse varierer stærkt mellem forskellige etniske befolkninger.

CYSTISK FIBROSE OG ETNICITET

3-4% af alle personer af vesteuropæisk afstamning er raske bærere af en cystisk fibrose-mutation (odds 1:34-1:24). Ved tilfældigt partnervalg svarer dette til en sygdomsprævalens blandt levendefødte på 1:3300-1:4700. Til sammenligning har personer af asiatisk afstamning en bærerfrekvens omkring 1:100, dvs den typiske baggrundsfrekvens for de fleste recessive gener. Her forekommer sygdommen hos under 1:32.000 fødte (Tabel 8—D).

HÆMOGLOBINSYGDOMME OG ETNICITET

Hyppigheden af hæmoglobinsygdomme varierer fra under 1:10.000 i nogle dele af verden, til over 1:500 i andre dele (Afrika). *Thalassæmierne* forekommer med stærkt øget hyppighed i hele middelhavsområdet og mellemøsten, samt Indien, Burma og Sydøstasien. *Seglcelleanæmi* omfatter i et bredt bælte tværs over tropisk Afrika samt i udvandrede befolkningsgrupper herfra – er endvidere sporadisk forekommende i middelhavsbefolkningen.

Etnisk gruppe	Prævalens blandt levendefødte	Anlægsbærerfrekvens	% ΔF508 Mutation
Nordeuropæisk (caucasian)	~ 1:3.300-1:4.700	1:25-1:34 (DK)	90
Europæisk spansktal. lande (hispanics)	~ 1:9.000	1:46	46
Afrikansk (afri-can-american)	~ 1:15.300	1:60-1:65	48
Asiatisk (asian-american)	~ 1:32.100	1:90	30

Tabel 8—D. Cystisk fibrose og etnicitet, belyst ved anlægsbærerfrekvens og relativ hyppighed af delta-F508 mutation fordelt efter etno-geografisk baggrund. På baggrund af N.I.H. Consensus Statement (USA).²⁸⁵

Alle HbS alleler stammer oprindeligt fra en enkelt mutation.²⁸⁶ Den enorme udbredelse af mutationen for seglcellesygdom menes at hænge sammen med, at den heterozygot bærertilstand beskytter individet mod den mest ondartede form af infektions-sygdommen Malaria (positiv selektion for genmutationen). Malaria har eksisteret i mere end tusind år, og der er et sammenfald mellem den geografiske udbredelse af malarie og seglcellesygdom.

ANDRE SYGDOMME HVOR ETNICITET GØR SIG GÆLDENDE

Personer af jødisk-østeuropæisk herkomst har en høj hyppighed af Tay-Sachs sygdom, som ikke kan behandles²⁸⁷. Etnisk-geografisk betingede forskelle i sygdomshyppighed gør sig især gældende for de autosomal recessive sygdommes vedkommende, men er også set for dominante sygdomme, hvor den afficerede har normal eller kun let nedsat forplantningsevne. Eksempelvis er hyppigheden af heterozygot familiær hyperkolesterolemie i Europa og USA omkring 1:500, men blandt jøder af østeuropæisk herkomst (askenasi) er den 1:67.

²⁸⁵ [Genetic Testing for Cystic Fibrosis. NIH Consensus Statement Online 1997 Apr 14-16; 15\(4\):1-37.](#)

²⁸⁶ Vogel A, Motulsky F. Human Genetics, 2nd ed. 1986;418-19; 460.

²⁸⁷ [MEDLINEplus Medical Encyclopedia: Tay-Sachs disease](#)

8.4. PRÆDIKTION PÅ BAGGRUND AF ANLÆGSBÆRERDIAGNOSTIK

En nøjagtig endelig fastlæggelse af prænatal risiko for monogen sygdom hos fostret forudsætter undersøgelse af den gravide/hendes mand for det eller de sygdomsanlæg, der efter omstændighederne kommer på tale. Ved en sådan undersøgelse kan kvinden eller hendes mand evt. udelukkes som anlægsbærer(e), eller sygdomsanlægget kan påvises definitivt (direkte mutationsundersøgelse) eller med en høj grad af sandsynlighed (markør), evt. ved en biokemisk undersøgelse. De molekylærgenetiske og biokemiske metoder, der kan komme på tale, er omtalt i kapitlet om fosterdiagnostik, hvortil der henvises. Forudsætningen er oftest en genetisk afklaring af probanden i familien, dvs. en postnatal undersøgelse. Øget kendskab til de sygdomsfremkaldende mutationer (f.eks. cystisk fibrose), kan ofte være afgørende for muligheden for prænatal diagnostik.

Anlægsbærerdiagnostik i parret kan principielt forekomme på baggrund af påvist øget risiko (kendte fortilfælde af sygdom, eller kendt bærerilstand i familien), eller uden at en sådan øget risiko kendes. I sidstnævnte tilfælde kan det være som led i en populationsundersøgelse (screeningsprogram), eller ske efter den gravides/parrets konkrete ønske (indikationsundersøgelse).

8.4.1. ANLÆGSBÆRERDIAGNOSTIK VED KENDTE FORTILFÆLDE I FAMILIEN

HØJRISIKO

I mange tilfælde, hvor der foreligger oplysning om fortilfælde i familien, vil der som tidligere omtalt kunne være en meget høj *a priori* risiko i graviditeten. Dette gælder specielt for kønsbundne sygdomme, hvor der altid er indikation for grundig familieudredning med identifikation af potentielle anlægsbærere.

LAVRISIKO

Ved autosomal recessiv sygdom vil fortilfælde uden for kernefamilien kun føre til en relativt beskeden risikoforøgelse. I sådanne tilfælde fører en risikovurdering i forbindelse med genetisk

rådgivning til beregning af en øget, men dog relativt ”lav” gentagelsesrisiko (oftest under ½%, jf. *Tabel 8—B, side 110*). Et eksempel herpå er en kvinde, som påtænker at få børn, og hvor en *nevø* har den alvorlige arvelige van Gierke sygdom. Sygdommen skyldes, at nevøen fra begge sine forældre har arvet en mutation, som findes hos én ud af hver hundrede normale mennesker. Parret ønsker nu at anlægsbærerstatus hos manden afklares.

I dette tilfælde er parrets odds for at få et barn med sygdommen 1:800 (*se nærmere diskussionen i det følgende afsnit 8.4.2, side 116, hvor flere eksempler diskuteres*). Undersøgelse for sygdomsanlægget hos ægtefællen koster 5000 kroner. Prisen per potentielt diagnosticeret sygt barn vil da være 4 mio. kroner.

Sådanne eksempler stilles man pga. de voksende diagnostiske muligheder stadig oftere over for, hvor det er nødvendigt at afveje et pars ønske om genetisk rådgivning baseret på præcis mutationsdiagnostik mod størrelsen af de aktuelle risici og udgifterne til undersøgelserne.

For at imødegå et voksende ressourceforbrug kan det overvejes at fastsætte en mindste risikogrænse, under hvilken sådanne undersøgelser ikke tilbydes gratis.

En rent pragmatisk begrundet retningslinje kunne være, at sådanne undersøgelser ikke tilbydes som gratisydelser i det offentlige regi, medmindre *a priori* risikoen overstiger en nærmere fastsat absolut tærskel, eller medmindre omkostningerne udregnet per potentielt diagnosticeret syg ikke overstiger et bestemt fastlagt omkostningsniveau.

Et andet synspunkt, som har været repræsenteret i arbejdsgruppen, har været, at undersøgelser kunne tilbydes, hvis udgifterne til et bredt tilbud til gravide om anlægsbærerundersøgelse (dvs. screening) var lavere end samfundets omkostninger ved livslang behandling af den pågældende sygdom. Det sidstnævnte synspunkt svarer til det rentabilitetssynspunkt, som blev anlagt på kromosomdiagnostikken i betænkning 803 (1977).

SKAL ALLE UNDERSØGELSER TILBYDES GRATIS?

8.4.2. RISIKO FOR AUTOSOMAL RE- CESSIV SYGDOM, HVOR PROBANDEN IKKE TILHØRER KER- NEFAMILIEN.

De følgende eksempler belyser nogle problemer der kan opstå, såfremt et par ønsker skal tilgodeses fuldt ud inden for en fikseret budgetramme.

EKSEMPEL 1: GLYKOGENOSE

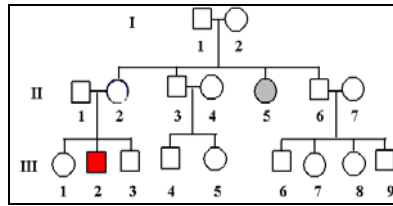
A's nevø har glykogenose type 1A, von Gierke sygdom²⁸⁸, der på grund af ophobning af glykogen i leveren kræver livslang diætbehandling (Figur 8–11). Der er ved denne sygdom risiko for leverkræft i voksenalderen. Nevøens sygdomsmutationer er ikke kendt, men analysen er til rådighed i udlandet (pris 5.000 kr.). A planlægger graviditet og bliver henvist til genetisk rådgivning. I givet fald vil hun abortere et foster med nevøens sygdom.

A priori risikoen (odds) for at få et barn med sygdommen er af størrelsesorden **1:800**.

Skal nevøen have foretaget mutationsanalyse, for at A kan tilbydes prænatal diagnostik?

EKSEMPEL 2: HOMOCYSTINURI:

25-årige A har på grund af en cerebral trombose for et år siden fået diagnosticeret klassisk homocystinuri²⁸⁹. Han planlægger nu at få et barn sammen med B. Homocystinuri er en arvelig stofskiftesygdom forårsaget af mangel på et enzym, som nedbryder aminosyren homocystein. Symptomer omfatter linseluksation, mental retardering



Figur 8–11. En gravid kvinde (II-5) har en alvorligt syg nevø (III-2). Kvinden ønsker at få sikkerhed for, at hun ikke er bærer af det samme arveanlæg (eksempel 1).

	Risiko a priori	Pris for test	Pris per diagn. (mio.kr)
Ex 1	1:800	5.000	4,0
Ex 2	1:142	1.000	0,14
Ex 3	1:400	4.000	1,6
Ex 4	1:136	400	0,05

Tabel 8–E. Pris for anlægssbærerdiagnostik per potentielt fundet syg ved prænatal diagnostik.

Sygdommen kan debutere med tromboemboli (blodprop) hos en yngre voksen. Behandling med metioninbegrænset diæt (efter diagnose ved neonatal screening), vitamin B6 (enzymets cofaktor), folinsyre og betain (trimetylglycin) forhindrer eller nedsætter risikoen for sygdomsmanifestationer.

A er homozygot for I278T mutationen, hvilket med medicinsk behandling giver ham en særdeles god langtids prognose. B vil gerne testes for mutationen (pris: 1000 kr.) Hyppigheden af bærertilstand er 1,4%. Parrets a priori risiko for at få et barn med sygdommen er 0,7% (odds **1:142**)

Skal B tilbydes undersøgelse af sin anlægssbærerstatus for denne mutation?

EKSEMPEL 3: SPIELMEYER-VOGT

A's niece har Spielmeyer-Vogt sygdom²⁹⁰, en degenerativ sygdom i centralnervesystemet, hvor barnet typisk udvikler sig normalt i 6-8 år, hvorefter der indtræder begyndende synstab som oftest fører til

diagnosen. Over de næste 10-20 år ødelægges hjernen fuldstændig og der findes ingen behandling.²⁹¹ A er i forskningsmæssig sammenhæng blevet undersøgt, og hun er bærer af én af niecens to mutationer. Hendes (ubeslægtede) partner er ikke undersøgt, men det er muligt at undersøge for de kendte mutationer i den danske befolkning (pris 4.000 kr.). Hyppigheden af anlægssbærere er anslået til 1:100. Parrets a priori risiko (odds) for at få et kommende barn med Spielmeyer-Vogt sygdom er således af størrelsesorden **1:400**.

Skal parret tilbydes undersøgelse af anlægssbærerstatus og senere eventuelt prænatal diagnostik?

EKSEMPEL 4: CYSTISK FIBROSE 4

A har med sin forrige mand en datter med cystisk fibrose (mutation delta F508). Hun er nu gravid med en ny mand, og er henvist til prænatal diagnostik af cystisk fibrose. Hyppigheden af anlægssbærere i Danmark er 1:34. Parrets a priori risiko for at få et barn med cystisk fibrose er **1:136**.

Skal den nye mand undersøges for delta F508 (pris <400 kr)? [Samt for andre hyppige cystisk fibrose-mutationer (pris 1.800 kr)?] for at man kan tage stilling til ønsket om prænatal diagnostik?

²⁸⁸ [MEDLINEplus Medical Encyclopedia: Von Gierke disease](#)

²⁸⁹ [MEDLINEplus Medical Encyclopedia: Homocystin-uria](#)

²⁹⁰ [MEDLINEplus Medical Encyclopedia: Lipofuscinosis \(Spielmeyer-Vogt\)](#)

²⁹¹ Patientforening: [Spielmeyer Vogt Foreningen, Danmark](#) (<http://www.dsvf.dk/home.asp>)

8.4.3. ANLÆGSBÆRERDIAGNOSTIK UDEN KENDTE FORTILFÆLDE I FAMILIEN

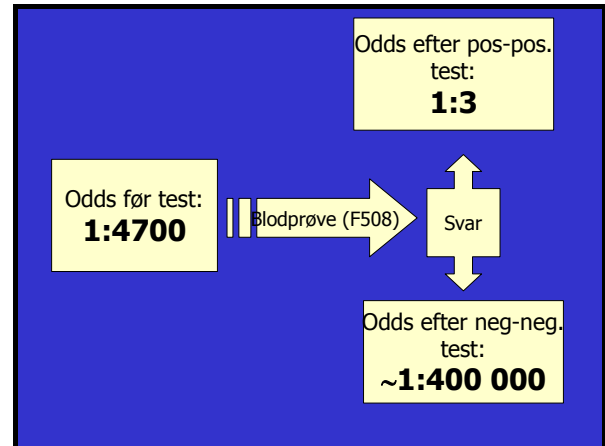
For mange sjældne sygdommes vedkommende vil anlægsbærerdiagnostik i et par, hvor fortilfælde af sygdommen *ikke* kendes, være grundløs: enten fordi langt de fleste tilfælde af sygdommen optræder som følge af nymutation (mange sjældne, alvorlige autosomal dominante sygdomme); eller fordi sygdommen tværtimod næsten aldrig skyldes nymutation, og derfor sjældent forekommer i familier, hvor den ikke er kendt (Huntington's chorea). Ved mange sygdomme er de sygdomsforårsagende mutationer endvidere karakteristiske for hver ramt familie, og mutationsdiagnostik i et par hvor der ikke kendes familiære fortilfælde vil derfor være praktisk umulig, fordi man ikke vil vide, hvilken mutation der skal ledes efter. Undersøgelse for enkelte, ekstremt sjældne sygdomme, savner endvidere alene på grund af deres sjældenhed et rationale.

I enkelte tilfælde er anlægsbærerdiagnostik dog realistisk selv om familiære fortilfælde ikke kendes. Ved *cystisk fibrose* har knap 90% af afficerede med dansk etnisk baggrund således den samme sygdomsmutation (delta-F508). Og ved *hæmoglobinsygdomme* kan anlægsbærere indkredses med meget simple undersøgelser.

UNDERSØGELSE FOR CYSTISK FIBROSE-ANLÆG HOS PERSONER UDEN KENDT ØGET FAMILIÆR RISIKO

Et eksempel kunne her være et dansk par uden kendte arvelige fortilfælde, som ønsker afklaret den ene parts anlægsbærerstatus for cystisk fibrose. Parrets særlige ønske herom kan f.eks. være opstået fordi deres bekendtskabskreds omfatter en person som står foran lungetransplantation på grund af denne sygdom. Eller de kan have læst eller hørt om sygdommen og om muligheden for at få anlægsbærerstatus afklaret ved en simpel blodprøve.

A priori er parrets odds for at få et barn med cystisk fibrose 1:4700, det vil sige væsentligt lavere end a priori risikoen i de netop berørte eksempler (se tekstboksen), også lavere end en 18-årig gravids *a priori* risiko for at få et barn med Down syndrom, og på niveau med thalassæmi-risiko i et ubeslægtet par med relevant etnisk baggrund.



Figur 8—12. Den prædiktive værdi af at begge i parret tester positivt (OAPPR), respektive begge tester negativt (OANNR) ved undersøgelse for delta-F508 mutation (cystisk fibrose). De viste svarmuligheder er ikke udtømmende (jf. tabel 8-G).

Risikogrænse	DR (%)	FPR (%)	OAPPR (odds)	OANNR (odds)
Påvist/ikke påvist delta F508 mutation	89%	0	1:3	~1:387.376

Tabel 8—F. Detektionsrate, falskpositivrate og prædiktive odds for fødsel af et barn med cystisk fibrose, hvis undersøgelse for delta-F508 mutation hos begge i parret er positiv, respektive negativ.

	Manden ikke testet	Manden testet: ΔF508 positiv	Manden testet: ΔF508 negativ
Kvinden ikke testet	1:4700	1:136	1:38.624
Kvinden testet: ΔF508-negativ	1:38.624 OAN?R	1:1.364 OANPR	1:387.376 OANNR
Kvinden testet: ΔF508-positiv	1:136 OAP?R	1:3 OAPPR	1:1.364 OAPNR

Tabel 8—G. Odds for at føde et barn med cystisk fibrose, fordelt efter resultat af test for anlægsbærerstatus (delta F508 mutation) hos den gravide og/eller dennes partner/ægtefælle, samt på uoplyst anlægsbærerstatus hos én i parret. Baseret på Brandt et al 1994.

Der kendes på verdensplan mindst ottehundrede forskellige mutationer i cystisk fibrose genet. ΔF508-mutationen udgør imidlertid næsten 90%

af samtlige mutationer i CF-genet her i landet²⁹². Det betyder, at en test som alene undersøger for $\Delta F508$ -mutationen, vil have en detektionsrate på næsten ~90%. Den analytiske validitet af mutationsanalysen er dertil meget høj^[Y]. Undersøgelsen koster i dag nogle få hundrede kroner, men prisen kan blive væsentligt lavere ved automatiseret analyse og vil i nær fremtid formentlig nærme sig ~1 US \$ (sekvensering for $\Delta F508$ mutation)²⁹³.

I det tænkte eksempel kan parret enten vælge, at de begge testes på samme tid, eller at den ene først testes, og den anden kun testes hvis det første testsvar er positivt (sekventiel partnertest). Den prædiktive værdi af en test, hvor de *begge tester positivt*, eller *begge tester negativt*, er illustreret i *Figur 8—12, side 117*. Svarmulighederne i *Figur 8—12* er imidlertid ikke udtømmende. Lidt mere detaljeret ser det således ud:

Hvis den gravide kvinde testes først, og svaret er positivt, er sandsynligheden for fødsel af et barn med cystisk fibrose alt andet lige 1:136. Dette vil føre til, at manden også testes. Hvis denne også får et positivt testsvar, er risikoen for at fostret har cystisk fibrose *ekstremt høj*, som det fremgår af *Figur 8—12* og *Tabel 8—G* (odds 1:3, sandsynlighed 0,25). På dette grundlag kan parret beslutte sig vedrørende fosterdiagnostik (moderkageprøve). Hvis kvinden derimod tester negativt, er risikoen for at parret får et barn med cystisk fibrose *a priori meget lille* (1:>38000 (*Tabel 8—G*)), og parret vil næppe gå videre efter et sådant svar. Hvis *begge* alligevel testes og har negativt testsvar, er risikoen for fødsel af et barn med cystisk fibrose *ekstremt lille*, jf. både *Figur 8—12* og *Tabel 8—G* (1:>387000). I begge tilfælde vil parret være godt hjulpet af svaret.

²⁹² Schwartz M, Johansen HK, Koch C, Brandt NJ. Frequency of the $\Delta F508$ mutation on cystic fibrosis chromosomes in Denmark. Hum Genet 1990;85:427-28.

^[Y] Odds for at være bærer, givet at mutationsanalysen påviser $\Delta F508$ -mutation, er ~1:0 (OAPR). Odds for at være bærer af en $\Delta F508$ -mutation, hvis analysen ikke påviser en sådan, er ~0:1. Odds for at være bærer af en af de resterende mutationer (residualrisikoen), er uanset analysesvaret 10% af *a priori* odds for at være anlægssbærer, dvs. 1:340 (OANR).

²⁹³ Farrell PM, Foot N. Prenatal screening for cystic fibrosis: Where are we now?. J Pediatr 2002;141:758-63.

Imidlertid er *alle* tænkelige svarmuligheder fortsat ikke udtømt. Hos 3% af de par, som vælger den sekventielle partnertest, vil der opnås følgende resultat: *den ene tester positivt, den anden negativt*.

Her er odds for fødsel af et barn med cystisk fibrose 1:1364* (*Tabel 8—G*). I forhold til odds, hvis begge havde været testpositive (1:3), er dette en lav risiko. Men i forhold til *a priori* risikoen på 1:4700, såfremt ingen af dem havde ladet sig teste, er der tale om en flerdobling af risikoen. Denne lidt paradoksale situation er kaldt *genetisk limbo*, idet undersøgelsen her kan stille parret psykologisk vanskeligere i resten af graviditeten end hvis de havde undladt test²⁹⁴. Selv om de fleste nok vil betragte risikoen 1:1364 som lille, må det huskes, at parret som udgangspunkt har ønsket testen, fordi en risiko på 1:4700 bekymrede dem (par, som ikke ville bekymres af en risiko på 1:1364 ville slet ikke have valgt testen, fordi *a priori* risikoen er langt lavere end denne). For at undgå limbo-problemet, skal testens detektionsrate øges til >96%²⁹⁵, hvilket kræver at et meget stort antal andre mutationer end $\Delta F508$ medtages. Dette er i dag ikke noget teknisk problem. Prisen for undersøgelsen er væsentligt højere (2500 kroner, lavere ved automatiseret analyse), men for at undgå limboproblemet er det på den anden side tilstrækkeligt at reservere den dyre undersøgelse for de tilfælde, hvor partner skal testes.

Hvis parret primært ønsker den billige og – næsten altid – særdeles informative test, er der grund til at omtale genetisk limbo på forhånd, herunder at problemet kan undgås ved at afstå fra partnertest hvis første test er negativ, og vælge/bekoste den dyre test hos partner, *såfremt* første test er positiv.

Hvorvidt man i offentlig regi vil bekoste en undersøgelse for at afklare anlægssbærerstatus ved en *a priori* risiko på 1:4700, er en problemstilling

* Dette skyldes, at der er en vis lav sandsynlighed for, at den testnegative partner kunne være testpositiv for en af de sjældne mutationer, der ikke er undersøgt for.

²⁹⁴ Gilbert F. Is population screening for cystic fibrosis appropriate now? Am J Hum Genet 1990;46:394-95.

²⁹⁵ Ten Kate, LP. Carrier screening for cystic fibrosis and other autosomal recessive diseases. Am J Hum Genet 1990;47:359-61.

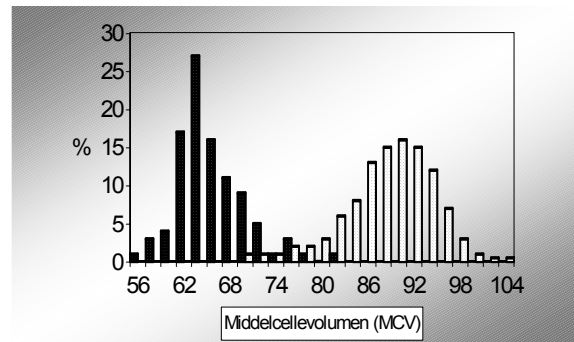
af samme type som den flere gange tidligere rejste. Det er et spørgsmål om, hvilket niveau for gratis "risikodækning" man vil tilbyde.

UNDERSØGELSE FOR ANLÆG FOR HÆMOGLOBINSYGDOM HOS PATIENTER UDEN KENDTE FAMILIÆRE FORTILFÆLDE

Situationen kan også være, at et indvandrerpar fra et af landene omkring middelhavet ønsker en undersøgelse, der kan vise, om de risikerer at få et barn med betathalassæmi, som er den alvorligste af hæmoglobinsygdommene. Parrets tilskyndelse til at henvende sig kunne f.eks. være, at de er klar over, at alle gravide i hjemlandet systematisk screenes herfor (dette er tilfældet i en række lande omkring middelhavet). Såfremt parret kommer fra et område hvor bærerfrekvensen er omkring 3% (en realistisk antagelse), vil deres risiko for at få et barn med betathalassæmi *a priori* være 1:4700, hvis parterne er ubeslægtede. Dette svarer til risikoen for cystisk fibrose i et dansk-etnisk par. I ganske mange tilfælde vil der dog i de pågældende indvandrergrupper kunne være tale om et fætter-kusine ægteskab, og risikoen vil da, ved den angivne bærerhyppighed på 3%, være godt fem gange højere, omkring 1:900.

En simpel prædiktiv test for anlægstatus er at udføre undersøgelse af de røde blodlegemes størrelse (middelcellevolumen, MCV), efterfulgt af kvantitativ hæmoglobin-elektroforese hvis de røde blodlegemer er under en vis størrelse (Tabel 8—H). Undersøgelsen for MCV kan udføres automatiseret for et meget beskedent beløb. Elektroforesen tillader kvantitering af hæmoglobin A₂. Den kombinerede fremgangsmåde er ikke særlig specifik hvis der alene ses på anlægstatus hos den enkelte i parret (Figur 8—13, Tabel 8—H, side 119), men såfremt partner også testes i tilfælde af, at kvinden er testpositiv (eller med rækkefølgen af køn omvendt), og såfremt begge er testpositive, er der en meget høj positiv prædiktiv værdi. Den negative prædiktive værdi af denne fremgangsmåde er ligeledes særdeles god, som det fremgår af Tabel 8—H.

Efter identifikation af mutationer hos forældrene, som definitivt afklarer anlægstatus, vil fosterdiagnostik kunne udføres med DNA-analyse.



Figur 8—13. Fordeling af røde blodlegemes middelcellevolumen hos gravide, fordelt på kvinder som var anlægstatusbærere for beta-thalassæmi, og andre kvinder. Efter Weatherall 2000²⁹⁶.

Risikogrænse	DR (%)	FPR (%)	OAPR (odds)	OANR (odds)
MCV ≤ 80 fL & Hb A ₂ > 3.5% ^b	98%	4.8%	1:133	~1:300.000
MCV ≤ 70 fL & Hb A ₂ > 3.5% ^c	88%	4.4%	1:80	~1:300.000

Tabel 8—H. Detektionsrate, falskpositivrate og prædiktive odds for fødsel af et barn med beta-thalassæmi hvis testen er kombination af MCV og Hb-elforese, rask bærerfrekvens er 5%, og kun den ene i parret testes. Hvis partner også tester positivt, falder OAPR til ~1:3. I 5000 ubeslægtede graviditeter vil detekteres ~1 afficerede fostre; i 5000 fætter-kusine-ægteskaber vil detekteres ~15.

Den høje prædiktive værdi efter et positivt testsvar hos begge forældre betyder, at der – ligesom med anlægstatus-testen for cystisk fibrose – kun udløses et meget lille antal invasive tests.

SEGLCELLE ANÆMI.

Anlægstatus for seglcellesygdom kan i dag detekteres ved DNA-analyse for en række varianter af globingenerne, ved hæmoglobinelektroforese (hæmoglobin S, C, E), eller uspecifikt ved "sickling test" med røde blodlegemer fra kvinden/manden. Hvis kvinden er anlægstatusbærer for seglcellesygdom (HbS) kan partneren undersøges^d.

²⁹⁶ Weatherall D, Letsky E. Genetic haematological disorders, in: Wald & Leck. Neonatal and antenatal screening. O.U.P. 2000;242-281.

^d Seglcelleanæmi kan skyldes homozygoti for HbS; men også dobbelt heterozygoti for HbS sammen med HbC eller betathalassæmi.

8.5.GENEREL FOREBYGGELSE: ANLÆGSBÆRERER SCREENING

Prænatal screening af alle gravide som et redskab for svangreomsorgen, og med fokus på bestemte udvalgte sygdomsmål (targets), har været et vigtigt punkt i WHO's rådgivning til medlemslandene siden omkring 1968, hvor WHO's retningslinjer for screening oprindeligt fremkom (jf. *kapitel 4*, 34-44). Anbefalingerne er blevet fastholdt og udbygget siden, og i WHO's ekspertregi tales i dag om nødvendigheden af "et koordineret globalt angreb på de medfødte genetiske sygdomme"²⁹⁷. Hæmoglobin-sygdommene, først og fremmest thalassæmi, har siden 1994 været udpeget som et hovedmål (target) for en bred vifte af initiativer, som også inkluderer prænatal screening, og vejledt af erfaringerne gennem en årrække med nationale programmer for thalassaemia kontrol, overvejes tilsvarende programmer bl.a. for cystisk fibrose og blødersygdom.

I Danmark har der historisk set været opbakning til WHO's retningslinjer på det prænatale område, og ved grundlæggelsen af det nuværende prænatale tilbud spillede disse retningslinjer en væsentlig rolle (se herom *kapitel 4*). Forebyggelseshensynet var således klart udtalt i Indenrigsministeriets betænkning fra 1977. Med Sundhedsstyrelsens vejledning fra 1994 blev der imidlertid (på baggrund af en bred høring) *taget afstand* fra sammenkædningen mellem generel forebyggelse og abort, og reelt blev nye screeningsinitiativer stillet i bero. Tilbud om anlægsbærerundersøgelse for cystisk fibrose til *alle* gravide af dansketnisk afstamning, samt tilbud om en tilsvarende undersøgelse for arvelige hæmoglobinsygdomme (thalassæmi, seglcellesygdom mv.) til *alle* fra relevante indvandrergrupper, sås som en tilbagevenden til "forebyggelsesparadigmet". Sådanne tilbud ville (ved en iøvrigt uændret videreførelse af de nuværende retningslinjer) betyde, at den praktiserende læge alene med baggrund i kvindens etnicitet skulle foreslå undersøgelse for det arvelige anlæg.

²⁹⁷ [Working Group \(WHO 1999\): Primary health care approaches for prevention and control of congenital and genetic disorders](#)

8.5.1.BEGRUNDELSER FOR AT FOREBYGGE V.H.J.A. GENEREL SCREENING

Blandt fortalere for at etablere en bred, populationsbaseret screening lægges især vægt på, at dette bedre end andre fremgangsmåder ville kunne reducere *sygdomshyppigheden*, forstået som antallet af børn, der fødes med alvorlig arvelig sygdom eller handicap²⁹⁸. Dette sker mest effektivt ved en systematisk, tidlig opsporing af risikograviditeter, med tilbud om diagnostik og intervention (abort). Forebyggelsesperspektivet illustreres af et forsøgsprojekt med anlægsbærerscreening for cystisk fibrose, som udførtes ved Rigshospitalet i årene 1990-1992. I projektets formål fremhævedes muligheden for "at forebygge cystisk fibrose [...] ved opsporing af anlægsbærere for sygdommen"²⁹⁹. I projektets design indgik desuden at belyse, om WHO's krav til screeningsprojekter kunne anses for opfyldt, herunder særligt, om det set med de gravides og cf-familiernes øjne var *acceptabelt* at screene med det formål, "at hindre fødsel af børn med cystisk fibrose"³⁰⁰.

HENSYNET TIL FOSTRET SELV, ELLER TIL DEN GRAVIDES EAGENTINTERESSE

Som *begrundelse* for generel forebyggelse har man bl.a. peget på, at patienter med cystisk fibrose konstant må leve med den blanding af belastninger, som opstår i form af behov for intensiv behandling, akutte og kroniske lungeinfektioner, insulinkrævende sukkersyge hos mange voksne, og uro, ængstelse og sorg ved den altid tilstedeværende risiko for gradvis reduktion i lungekapacitet med tab af arbejdskapacitet og for tidlig død³⁰¹. Alene heraf kan dog ikke udledes, at de pågældende havde været bedre tjent med, ikke at blive født. Det antages endvidere, at de fleste *gravide* ønsker at undgå at føde et barn med cystisk fibrose, om fornødent ved afbrydelse af svangerskabet. En generel forebyggelse gennem screeningstilbud til alle tilgodeser, at dette i alle tilfælde kan ske. Endelig påpeges i relation til konkrete fremgangsmåder, at WHO's kriterier

²⁹⁸ Koch C. Forebyggelse af cystisk fibrose? Leder. Ugeskr Læger 1996;158:4622.

²⁹⁹ Brandt NJ, Schwartz M, Skovby F. Anlægsbærerscreening for cystisk fibrose. Resultatet af en pilotundersøgelse blandt gravide. Ugeskr Læger 1994;156:3751-7.

³⁰⁰ *ibid.*

³⁰¹ Koch, *op.cit.*

for screening er opfyldt. Pilotprojektet for cystisk fibrose viste således bl.a., at anlægsebærer screening blandt velinformerede lavrisikogravide er *praktisk gennemførlig og acceptabel for kvinderne/parrene*^{302,303}, samt ikke medfører større problemer umiddelbart eller efterfølgende³⁰⁴. 80% af de gravide accepterede deltagelse; blandt disse mente de fleste efterfølgende, at alle burde have dette tilbud.

Selv om det vises, at et generelt screeningstilbud kan accepteres af de fleste, eller at undersøgelsen i et vist omfang anses for ønskelig, viser dette ikke, hvor stor betydning undersøgelsen har for de gravide. En række pilotstudier med screening for cystisk fibrose indikerer, at tilslutningen blandt såvel gravide, som ikke gravide, er stærkt afhængig af det regi undersøgelsen tilbydes i, herunder sundhedspersonens engagement, samt om deltagelse forudsætter aktivt tilvalg (fornyet fremmøde)³⁰⁵. Betalingsvillighedsstudier kan belyse, hvor stærkt ønsket en undersøgelse er, men synes ikke at være udført i relation til anlægsebærer undersøgelse for cystisk fibrose blandt lavrisikogravide.

Såfremt en væsentlig andel af gravide antages at nære et stærkt ønske om undersøgelsen, vil dette især tale for at sikre undersøgelsens *tilgængelighed* for gravide, som efterspørger den, herunder også under hensyn til principper om lige adgang. Derimod vil det næppe selvstændigt kunne begrunde, at flytte initiativet til undersøgelse fra kvinden til svangreomsorgen, således som det sker ved iværksættelse af et generelt screenings-tilbud. Begrundelse for sidstnævnte er først og fremmest et generelt hensyn til at sikre høj tilslutning og maksimal forebyggende virkning, samt hensyn til økonomisk anvendelse af ressourcer. Disse hensyn vedkommer ikke som sådan den enkelte kvindes egeninteresse.

³⁰² Schwartz M, Brandt NJ, Skovby F. Screening for carriers of cystic fibrosis among pregnant women: a pilot study. Eur J Hum Genet 1993;1:239-44.

³⁰³ Brandt NJ, Schwartz M, Skovby F. Anlægsebærerscreening for cystisk fibrose. Resultatet af en pilotundersøgelse blandt gravide. Ugeskr Læger 1994;156:3751-7.

³⁰⁴ Brandt NJ, Schwartz M, Skovby F, Clausen H. En efterundersøgelse af anlægsebærere for cystisk fibrose. Ugeskr Læger 1996;158:4623-7.

³⁰⁵ Brock DJH. Cystic fibrosis, in: Wald & Leck. Antenatal and neonatal screening. O.U.P. 2000;325-349.

DE SUNDHEDSØKONOMISKE ARGUMENTER

Som argument for generel screening blandt gravide har man som en "umiddelbart indlysende" gevinst peget på de mulige økonomiske besparelser.³⁰⁶ En nyligt publiceret dansk sundhedsøkonomisk analyse bekræfter, at generel screening for cystisk fibrose formentligt ville medføre en nettobesparelse på langt sigt (se Tabel 8—I, side 122)³⁰⁷.

Besparelser opnås også ved screening for hæmoglobinsygdomme blandt indvandrere. En screening af alle gravide fra relevante indvandrergrupper vurderedes for få år siden med basis i erfaringer fra Københavns amt at føre til, at omkring 600-700 gravide årligt skulle undersøges nærmere, samt at omkostningerne hertil totalt set udgjorde ca 250.000 kr. Til sammenligning blev det anført, at allogen knoglemarvstransplantation af *én enkelt patient* koster 300.000-500.000 kr., samt at livslang desferalbehandling af thalassæmi koster ca. 50.000 årligt *per patient*, hvortil kommer udgifterne til det store antal blodtransfusioner og hospitalsophold³⁰⁸.

Økonomiske overvejelser er i princippet både rimelige og nødvendige, når det drejer sig om at belyse gennemførligheden af aktiviteter som, *helt uafhængigt af de økonomiske overvejelser*, er fundet samfundsmæssigt ønskelige. De historiske erfaringer viser imidlertid, at økonomiske overvejelser i nogle tilfælde tenderer til at spille selvstændigt ind ved vurderingen af gavnperspektiver. Baggrunden herfor er bl.a., at sundhedsøkonomiske besparelser indtager en fremtrædende plads i WHO's rådgivning, som historisk har været en vigtig inspirationskilde for nationale bestræbelser, herunder danske.

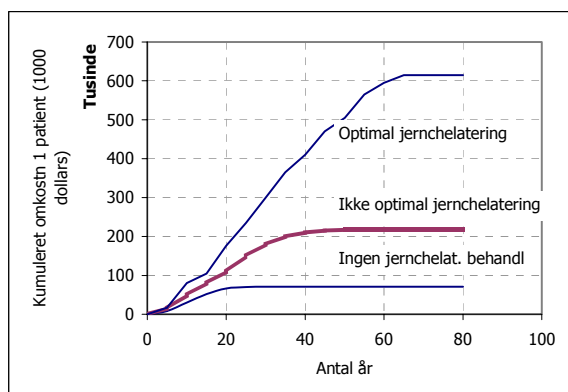
³⁰⁶ Brandt NJ, Skovby F. Screening af fostre for misdannelser og kromosomsygdomme. Leder. Ugeskr Læger 1996; 158:1197.

³⁰⁷ Nielsen R, Gyrd-Hansen D. Prenatal screening for cystic fibrosis: an economic analysis. Health Econ 2002;11:285-299.

³⁰⁸ Birgens H, Karle H, Güttler F, Brøndum Nielsen K. Korrespondance til Sundhedsstyrelsen 4.jan.1999.

	Mio. DKK for hver fundet syg	Faldende til
Omkostninger til screening	2,77	1,86
Besparelser ved undgået fødsel (40 år)	3,01	3,01
Nettoresultat	+0,24	+1,14

Tabel 8—I.Økonomi ved anlægsbærerscreening for cystisk fibrose blandt gravide. Efter Nielsen et al 2002 (simplificeret).



Figur 8—14. Kumulerede behandlingsomkostninger for en enkelt patient med thalassæmi, fordelt efter ingen jernkelerende behandling, suboptimal jernkelerende behandling, og optimal behandling. Baseret på WHO ekspertgruppe 1999.

WHO-beregninger viser f.eks., at de kumulerede livstidsomkostninger til behandling af *en enkelt patient* med thalassæmi, i takt med indførelse af ny effektiv behandling er mangedoblet (Figur 8—14, side 122), så de nu er på højde med udgifterne til en knoglemarvstransplantation. For udviklingslande betyder dette, at det ikke er muligt at behandle *alle* inden for rammerne af det til rådighed stående sundhedsbudget. De fleste børn får derfor en suboptimal desferalbehandling. Undgåelse af en *del* af sygdomstilfældene, om nødvendigt gennem screening, med tilbud om efterfølgende prænatal diagnostik og adgang til abort, anskues derfor som en nødvendig forudsætning for at kunne behandle *resten*, de overlevende, optimalt*. For at indfri en sådan

* De samlede behandlingsomkostninger ved cystisk fibrose, herunder medregnet udgifter til lunge transplantation, er på højde med omkostningerne ved thalassæmibehandling.

* Baseret på 10-års fremskrivninger anføres det, at principielt samme konklusioner må drages for amange andre medfødte tilstand, herunder seglsceleanæmi, hæmofili, cy-

malsætning skal screeningsprogrammer helst føre til væsentlige samlede besparelser, som frigør midler til at behandle dem, som fødes (det dobbeltstrengede WHO-princip: bedst mulig behandling og effektiv forebyggelse)³⁰⁹.

Efter den meget effektive og livsforlængende – men dyre – desferalbehandlings indførelse, har et større antal udviklingslande, under indtryk af WHO's rådgivning, indført anlægsbærerscreening og prænatal diagnostik for thalassæmi³¹⁰. Som det fremgår af ovenstående må de økonomiske overvejelser bag en sådan udvikling ses i lyset af de særlige forudsætninger i en række af verdens fattigste lande. Såfremt de løsrives fra en sådan sammenhæng, bliver perspektivet grundlæggende ændret. Fødsel af årligt 14-15 børn med cystisk fibrose samt et væsentlig mindre antal børn med hæmoglobinsygdom, stiller ikke den danske samfundsøkonomi over for tilsvarende problemer.

Under disse ændrede forudsætninger kan besparelsesargumentet få en stigmatiserende og paradoksal karakter: jo bedre behandlinger, og jo bedre pleje- og støtteforanstaltninger der kan tilbydes, samt jo længere børn og voksne med visse alvorlige sygdomme/handicaps lever i kraft af disse forbedringer, jo stærkere bliver begrundelsen for at iværksætte systematisk screening for at forebygge fødsel af børn med de pågældende sygdomme/handicaps. Det Etske Råd har taget afstand fra sådanne økonomiske begrundelser for prænatale undersøgelser³¹¹.

8.5.2. NUVÆRENDE RETNINGSLINJER VEDR. CYSTISK FIBROSE OG HÆMOGLOBINSYGDOM

Med hensyn til *udvikling i forventet livslængde og livskvalitet* er der væsentlige lighedspunkter mellem cystisk fibrose og betathalassæmi. Moderne effektiv behandling af *betathalassæmi* har øget levetidsudsigterne for disse patienter fra omkring 10-15 år, til i dag omkring 60 år.

stisk fibrose og fenylketonuri., samt Down syndrom og neuralrørsdefekt (WHO ekspertgruppe 1999).

³⁰⁹ [Working Group \(WHO 1999\): Primary health care approaches for prevention and control of congenital and genetic disorders](#)

³¹⁰ [NHS haemoglobinopathy screening programme \(UK\) 2001. International workshop on haemoglobinopathy screening. Workshop Report.](#)

³¹¹ [Det Etske Råd 1998. Debatoplæg om fosterdiagnostik - Indledning](#)

Uviklingen ved behandlingen af *cystisk fibrose* har ført til, at der i dag er udsigt til en gennemsnitlig levealder på 40 år, heraf mange med god livskvalitet og arbejdsevne. Ved begge disse sygdomme er fremskridtene knyttet til en dyr og livslang behandling, som kræver stor disciplin, og hvor patient compliance i nogle tilfælde kan være et problem. For thalassæmi findes – modsat cystisk fibrose – en kurativ (helbredende) behandling, nemlig allogen knoglemarvs transplantation fra en HLA-forligelig familie donor (f.eks. søskendedonor). Denne meget kostbare behandlingsform er på verdensplan kun et realistisk behandlingstilbud til en brøkdel af patienterne med beta-thalassæmi, hvortil kommer, at det er vigtigt, at den tilbydes tidligst muligt før organbeskadigelse pga. jernaflejring er indtruffet. For et barn født med thalassæmi i Danmark må behandlingen imidlertid vurderes som en mulighed, der selvsagt i påkommende tilfælde skal være nævnt ved den prænatale genetiske information og rådgivning.

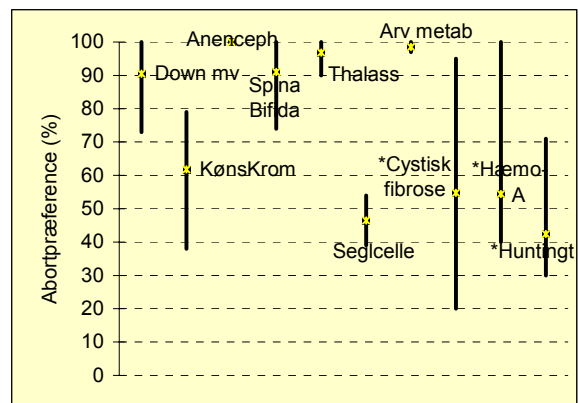
Med hensyn til hyppighed af bærertilstand er der også – for en gennemsnitlig betragtning – væsentlige lighedspunkter. Ca. 3% af etniske danskere er heterozygote anlægsbærere for cystisk fibrose (heraf har næsten 90% den såkaldte $\Delta F508$ -mutation.³¹²), mens ca. 4 % af gravide indvandrere af relevant etnisk herkomst for få år siden er fundet at være heterozygote bærere af en genmutation, som i homozygot form giver betathalassæmi eller seglcellesygdom.³¹³

I visse områder er den heterozygote bærerfrekvens for thalassæmi dog så høj som 10%, og i Afrika syd for Sahara kan hyppigheden af heterozygote bærere for seglcelleanæmi være endnu højere.

Hertil kommer, at hyppigheden af beslægtet (konsangvint) ægteskab, f.eks. fætter-kusine, er høj i dele af thalassæmibæltet.

	Cystisk fibrose	Thalassæmi
Hyppighed af raske bærere	3%	3-4% (betydelige variationer)
Konsangvine par	-	++
Etnicitet	DK	Indvandrere (Middelhavslande mv.)
Forventet levetid	40+	60
Pot. helbredende behandling findes	Nej	Ja (problem: tilgængelighed)
Sundhedsøkonomiske besparelser	+	+
Screeningskriterier iflg. SST 94,98	Fam. fortilfælde, konsangvinitet	Fam. fortilfælde, konsangvinitet*

Tabel 8—J. Sammenligning mellem cystisk fibrose og betathalassæmi (udvalgte parametre).



Figur 8—15 af adspurgte som i forsk. undersøgelser valgte eller ville vælge provokeret abort, fordelt efter udvalgte sygdomme/ misdannelser mv. Spredning (vertikale linjer) samt gennemsnit af flere us. *Markering angiver holdningsundersøgelse blandt familier med afficerede, øvrige afspejler faktiske valg. Primærref. i Wertz 1993³¹⁴.

Dette sidstnævnte betyder, at den primære risikovurdering hos praktiserende læge er mere

³¹² Schwartz M, Johansen HK, Koch C, Brandt NJ. Frequency of the $\Delta F508$ mutation on cystic fibrosis chromosomes in Denmark. Hum Genet 1990;85:427-28.

³¹³ Birgens H S, Karle H, Guldberg P & Güttler F. Hæmoglobinopati i Københavns Amt. Ugeskr Læger 1997; 159: 3934-39.

° Risikoen i et konsangvint par for cystisk fibrose er 5-6 gange øget i forhold til øvr. befolkning, og dette ville efter vejledningens alm. principper være adgangsgivende til genetisk rådgivning/anlægssbærerdagnostik.

• Endv. ved symptomer. Da heterozygot bærertilstand som hovedregel ikke er symptomatisk, har dette kriterium i praksis ingen særl. betydning.

³¹⁴ Wertz D, Fletcher JC. A critique of some feminist challenges to prenatal diagnosis. J Women's Health 1993;2:1-16.

komplikeret i forhold til thalassæmi (o.a. hæmoglobinsygdomme) blandt indvandrere end i forhold til cystisk fibrose blandt dansk-etniske.

Abortpræference ved de to tilstande er vanskelig at sammenligne; mange steder i verden screenes for thalassæmi, hvorimod screening for cystisk fibrose ikke er udbredt, så abortpræference ikke kan belyses ved faktiske valg (*Figur 8—15*).

BESTEMMELSER VEDR. CYSTISK FIBROSE (PRÆNATAL VEJLEDNING 1994)

Vejledningen fra 1994 fastsætter at den praktiserende læge skal henvise til genetisk rådgivning, såfremt der kendes fortilfælde i familien. Oplysning om fortilfælde blandt det kommende barns søskende har høj prædiktiv værdi, idet odds for fødsel af et barn med cystisk fibrose i den aktuelle graviditet da er 1:3. Da det drejer sig om skjult arv (autosomal recessiv arv), er detektionsraten af dette risikokriterium dog meget lav, ligesom den prædiktive værdi af ingen fortilfælde er ringe.

Vejledningen omtaler ikke slægtskab mellem forældrene, hvilket må ses i lyset af, at dette er blevet sjældent i Danmark. Efter vejledningens almindelige principper (øget risiko) ville der dog kunne ske henvisning, såfremt en sådan situation konkret forelå.

BESTEMMELSER VEDR. BETATHALASSÆMI O.A. HÆMOGLOBINSYGDOMME (SVANGREOMSorgen, RETNINGSLINJER 1998).

Ved revisionen af svangreomsorgens retningslinjer i 1998 blev det anbefalet at tilbyde screening for thalassæmi og seglcellesygdom til relevante indvandrergrupper, hvor heterozygot-hypigheden er af størrelsesorden 3-5%.

Dette omfatter indvandrere fra landene omkring Middelhavet, sydøstasien, samt indvandrere af afrikansk herkomst. Tilbuddet begrænsedes dog til de par, hvor den gravide eller hendes partner enten er indbyrdes *beslægtede* (fætter-kusine mv.), har *kendte fortilfælde* i familien, eller har symptomer.^{*} Da det ved hæmoglobinsygdomme, ligesom ved cystisk fibrose, drejer sig om skjult arv, vil konsekvenser for detektionsrate og prædiktiv værdi være tilsvarende.

Med bestemmelserne om hæmoglobinsygdom (bl.a. betathalassæmi) i svangreomsorgens retningslinjer fra 1998 tilstræbtes tydeligt en parallelitet med bestemmelserne i 1994-vejledningen om cystisk fibrose, hvilket kan støttes af en række lighedspunkter (*se Tabel 8—J*).

Til forskel fra cystisk fibrose, vil man dog i relation til hæmoglobinsygdomme blandt indvandrere i praksis ofte mangle præcis viden om bærerfrekvensen i den gravides etniske hjemstavnsmråde, som i nogle tilfælde vil kunne være meget høj. Den praktiserende læge kan ikke forudsættes at være orienteret om sådanne forhold, og et fast sorteringskriterium tager ikke højde for det. Dette kan skabe et behov for at kunne henvise til en instans med den fornødne specialviden. I Københavns Amt er man, i forståelse med H:S, gået længere end Sundhedsstyrelsens retningslinjer for svangreomsorgen (1998) lægger op til, idet der tilbydes generel screening til alle gravide fra relevante indvandrergrupper, som skal henvises af den praktiserende læge til Hæmoglobinopati-centret i Københavns amt. Dette har man desuden støttet på, at WHO's rekommendationer fra 1994 anbefaler dette³¹⁵.

8.5.3. ET INFORMERET VALG SOM ALTERNATIV TIL GENEREL FOREBYGGELSE (SCREENING)

Ud fra det grundsyn, som var bærende da det prænatale tilbud blev grundlagt i 1977, ville det med nuværende viden være logisk at iværksætte generel screening for cystisk fibrose og hæmoglobinsygdom. Herved ville antallet af børn som fødes med disse sygdomme effektivt kunne nedbringes, og samfundsøkonomisk ville det være rationelt. Mange par ville muligvis gavnes, men der er grund til at være opmærksom på risikoen for at gøre skade, og på, at et generelt screeningsregi ikke skaber optimale betingelser for at træffe et reelt informeret valg.

Arbejdsgruppen forudsætter, at man ved en kommende revision af vejledningen vil afklare hvorledes det generelle forebyggelseshensyn skal afvejes over for hensynet til kvindens autonomi og integritet (selvbestemmelse).

^{*} Da bærertilstand som hovedregel er asymptomatisk, spiller dette ingen praktisk rolle.

³¹⁵ [WHO 1994. Guideline for the control of Haemoglobin Disorders. WHO 1994; Geneva.](#)

Tages der udgangspunkt i, at et reelt informeret tilvalg eller fravalg af det fosterdiagnostiske perspektiv er vigtigere end at diagnosticere flest muligt afficerede graviditeter, opgives dermed også forudsætningen om, at der er en selvstændig, og evt. efter nogles opfattelse økonomisk velbegrundet, samfundsmæssig interesse i at forebygge arvelig sygdom eller medfødt handicap. Lægen ville under denne forudsætning eksempelvis ikke uden foranledning skulle foreslå en anlægsebærer undersøgelse for cystisk fibrose eller for hæmoglobinsygdom, men bringe den på bane i det omfang, dialogen med den gravide konkret tilsagde dette, herunder med oplysning om *a priori* risikoens størrelse, mulige udfald af en sådan undersøgelse, og de problemer, der kan være forbundet med undersøgelsen.

En gravid kvindes odds for at få et barn med cystisk fibrose er 1:4700 (~0,02 procent)*; på dette grundlag efterspørges anlægsebærer undersøgelse i dag i privat regi i begrænset udstrækning. Hvorvidt man vil tilbyde en sådan undersøgelse gratis i det offentlige sundhedsvæsen, hvis en kvinde uden kendte risikofaktorer, og på informeret grundlag, *konkret ønsker dette*, vil være et spørgsmål om fastlæggelse af offentligt serviceniveau. Respekt for kvindens selvbestemmelse er ikke det samme, som frit valg fra alle hylder. Arbejdsgruppen har (støttet af de i *afsnit 8.4.1-8.4.2* nævnte øvrige eksempler, hvor der efter gældende vejledning skal henvises til yderligere udredning) peget på, at der kunne fastsættes en mindste risikogrænse, under hvilken gratis undersøgelse ikke tilbydes, således at patienten i givet fald ville være henvist til at rekvirere undersøgelsen i andet regi og for egen regning. En sådan mindstegrænse kunne tænkes fastlagt under hensyn til risikoens absolutte størrelse, eller kombination af et sådant hensyn med hensynet til de direkte omkostninger ved en undersøgelse.

* Det forudsættes her, at der ikke er kendte fortilfælde i familien, samt at parterne er ubeslægtede.

9. INVASIV DIAGNOSTIK OG ULTRALYDSCANNING

9.1.FOSTERDIAGNOSTIK

Fosterdiagnostik omfatter i bredeste forstand alle undersøgelser, som kan udføres hos den gravide kvinde eller hos fostret for at bedømme fostrets udvikling og helbred. I denne brede betydning omfatter det de fleste af de undersøgelser som tilbydes inden for svangreomsorgens rammer, ligesom det omfatter alle undersøgelser – herunder ultralydundersøgelser - der kan belyse svangerskabets længde, påvise flerfold svangerskab, belyse fostrets vækst, mv. De sidstnævnte undersøgelser har til formål at sikre fostret optimale vilkår, fordi de sigter på at give det en bedre chance for at levendefødes med de efter omstændighederne bedst mulige betingelser for trivsel før og efter fødslen .

9.1.1.PRÆNATAL GENETISK DIAGNOSTIK

I snævrere forstand anvendes begrebet fosterdiagnostik alene om de metoder, ved hvis hjælp man kan påvise eller udelukke helt eller delvist genetisk betingede (evt. exogene) sygdomme og handicap hos fostret. Herunder også tilstande, som er så alvorlige, at der efter dansk lovgivning kan gives tilladelse til provokeret abort efter udløbet af 12 uger. I denne snævre betydning omfatter fosterdiagnostik undersøgelser for kromosomfejl, for medfødte arvelige sygdomme, samt for misdannelser af polygen-multifaktoriet ætiologi hos fostret.

9.1.2.VIGTIGSTE KRAV TIL EN DIAGNOSTISK UNDERSØGELSE

For at en undersøgelse kan accepteres som diagnostisk, må undersøgelsesresultatet (diagnosen) være så sikkert, at det kan danne grundlag for en beslutning om intervention, som i nogle tilfælde vil være provokeret abort. Kravet til en *fosterdiagnostisk* undersøgelse er derfor at falskpositive undersøgelsesresultater så godt som ikke forekommer, idet en intervention på dette grundlag ellers kunne medføre abort af et rask foster.

Undersøgelsesmetoder, som i et kvalitetssikret regi kan opfylde dette krav, hviler på to forskel-

lige fremgangsmåder, der som hovedregel ikke kan erstatte, men derimod ofte supplere hinanden ved fastlæggelse af diagnosen: invasive metoder og ultralydundersøgelser.

INVASIVE METODER

Invasive metoder bygger på at udtage fosterrepræsentativt væv/fosterceller ved prøveudtagning v.h.j.a. en kanyle (f.eks. fostervandsprøve, moderkageprøve), hvorpå vævet undersøges med laboriemetoder for at påvise eller udelukke specifikke *forandringer vedrørende kromosomer eller gener/ genprodukter*.

ULTRALYDUNDERSØGELSE

Ultralydundersøgelser giver en billedmæssig fremstilling af fostret og (nogle af) fostrets organer, hvorved det er muligt med en høj grad af sikkerhed at påvise eller – med mindre høj grad af sikkerhed - at udelukke specifikke *ydre eller indre misdannelser eller udviklingsdefekter*. I begge tilfælde forudsættes fornøden ekspertise hos undersøgeren, høj kvalitet af apparatur og reagenser, samt systematisk overvågning og kvalitetskontrol af udstyr og procedurer.

I det følgende beskrives såvel de invasive metoder som ultralydundersøgelser, med særlig vægt på at vurdere omfanget af deres anvendelse, metodernes pålidelighed og begrænsninger, samt de udviklings perspektiver, som efter arbejdsgruppens vurdering kan få betydning ved en revision af Sundhedsstyrelsens vejledning fra 1994.

9.2.INVASIVE UNDERSØGELSER FOR KROMOSOMFEJL

De vigtigste invasive prøvetagningsmetoder er fostervandsprøve og moderkageprøve. Fosterlandsprøve blev i Danmark taget i brug i begyndelsen af halvfjerdserne. Den udføres bedst omkring 15-17 uger. Moderkageprøve, som bedst udføres omkring 10-12 uger, blev taget i brug fra

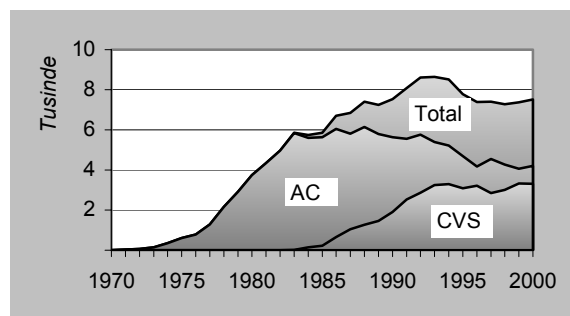
omkring 1983³¹⁶. Formålet med at tage en fostervandsprøve (amniocentese, AC) eller en moderkageprøve (chorion villus sampling, CVS) er at opnå adgang til fosterrepræsentativt væv uden at tage væv fra selve fostret.

Fremgangsmåden er mulig, fordi der i fostervandet findes celler som er *afstødt fra* fostrets hud, urinveje og luftveje mv., og i moderkagen findes celler som er *udviklet fra* celler i det tidlige fosteranlæg (trofoblasten). Prøverne er dermed ikke invasive i forhold til fostrets krop, men kun invasive i forhold til de strukturer som omgiver fostret, og hvorfra prøvematerialet vejledt af ultralyd udtages med en tynd nål.

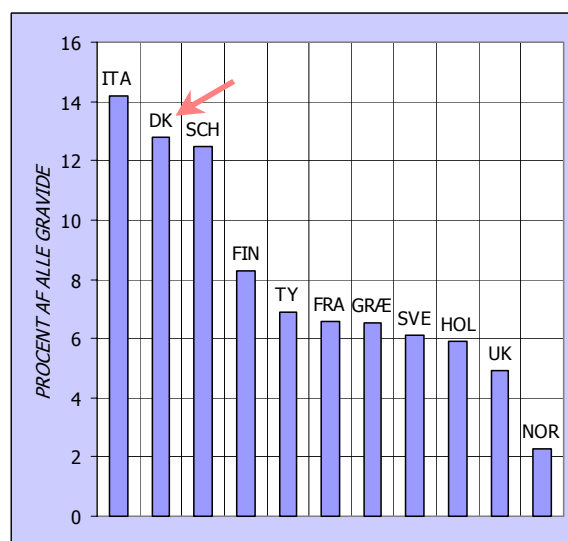
9.2.1. AKTIVITETENS OMFANG

Danmark er blandt de europæiske lande, hvor der foretages forholdsmæssigt flest invasive diagnostiske undersøgelser (Figur 9—2, side 127). Gennem en lang årrække har mellem 11% og 14% af alle gravide i en årgang fået udført en sådan undersøgelse, hvilket er mere end dobbelt så stor en andel af de gravide, som i Sverige, Norge og England. I 1998 fik ca. 11% af alle gravide, eller godt 7000 kvinder, udført invasiv undersøgelse. Målt i absolutte tal var der en vedvarende vækst i forbruget af invasive undersøgelser fra 1970 til midt i 1990'erne, hvor stigningen blev afløst af et moderat fald (Figur 9—1). Udviklingen i forbruget af invasive undersøgelser må dog bl.a. vurderes i forhold til udviklingen i antallet af fødende, samt aldersfordelingen blandt disse. Fødselsårgangenes størrelse er således vokset fra ca. 50.000 årligt i begyndelsen af 1980'erne til 65-70.000 årligt i slutningen af 1990'erne (1998: 66.170 fødsler).

En anden vigtig årsag til væksten har været, at andelen af gravide, som er ældre end 35 år ved graviditetens indtræden, i hele perioden har været voksende - fra omkring 5% omkring 1980 til godt 11% i dag. Da alle de sidstnævnte kvinder efter de retningslinjer som har været gældende siden 1978, er anset for at tilhøre en risikogruppe, er de på dette grundlag blevet henvist til invasiv undersøgelse.



Figur 9—1. Invasive undersøgelser 1970-1998: alle invasive, samt fordelt på fostervandsprøve (AC) og moderkageprøve (CVS). Kilde: DCCR.

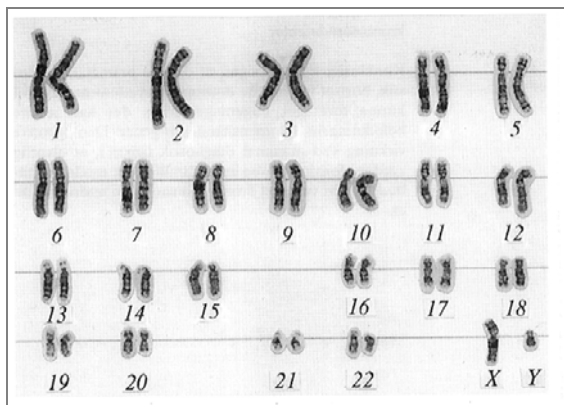


Figur 9—2. Andelen af gravide, som får udført invasiv diagnostik, fordelt efter europæisk land. Baseret på Leschot NJ, Vejerslev LO, 1997 (Eucromic Workshop). Pilen indikerer DK. Tallene referer til forskellige opgørelsesår omkring midten af 1990'erne.

Moderkageprøvernes *andel* af det samlede antal invasive prøver (fostervandsprøver + moderkageprøver) har været stadig voksende siden begyndelsen af 1980'erne, hvor moderkageprøven blev taget i rutinemæssig brug.

I 1990 udgjorde moderkageprøver 25 procent; i 1995-1998 var andelen vokset til godt 40 procent. Dette er den højeste andel blandt europæiske lande.

³¹⁶ I sjældne tilfælde hvor der er en helt særlig indikation herfor, tages blodprøve fra navlesnoren til fostret (cordocentese) eller vævsprøve f.eks. fra fostrets hud eller lever (fetal biopsi).



Figur 9—3. Eksempel på en karyotype, hvor kromosomerne er ordnet parvist. Da der er et Y-kromosom, er det en dreng.

	Antal procedurer	Mislyk prøvetagn (sample failure) %	Præp.svigt (lab failure) %
Efter moderkageprøve (CVS)	2037 = 100%	2.1%	0.6%
Efter fostervandsprøve (AC)	1042 = 100%	0.0%	0.3%

Tabel 9—A. Forekomst af mislykket prøve (sample failure) og mislykket laboratorie procedure (laboratory failure) efter fostervandsprøve (AC) eller moderkageprøve (CVS). Randomiseret undersøgelse. Baseret på Smidt-Jensen et al 1992.

9.2.2.PRØVETAGNINGSMETODERNES EFFEKTIVITET

Selv forudsat en god teknik og en trænet punktør, vil det i nogle tilfælde ikke lykkes at få en egnet prøve. I andre tilfælde kan der være tale om, at noget ikke fungerer optimalt i det efterfølgende laborietrin. Fejlslagne procedurer ved udtagning og præparation af invasive prøver forekommer derfor. Der må skelnes mellem de tilfælde, hvor det ikke lykkes at opnå en egnet prøve, og de tilfælde, hvor noget slår fejl på et efterfølgende trin (Tabel 10—A, side 128). I en randomiseret undersøgelse er det fundet, at prøvefejl forekommer noget hyppigere ved tagning af moderkageprøve end ved tagning af fostervandsprøve.³¹⁷ Dette er bekræftet i flere udenlandske undersøgelser. Det er dog muligt at kompensere for dette ved en senere fostervandsprøve, hvilket

³¹⁷ Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, et al. A randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. Lancet 1992;340:1237-44.

næsten altid lykkes. Det betyder, at kvinden/parret alligevel får den ønskede undersøgelse.

9.2.3.DE KROMOSOMDIAGNOSTISKE METODERS PÅLIDELIGHED

Fælles for de fleste kromosomsygdomme er medfødte handicap, evt. misdannelser, samt fysisk og psykisk udviklingshæmning. Typen og sværhedsgraden afhænger af forandringernes karakter, og hvilket kromosom de er knyttet til. Kromosomforandringerne kan være antalsmæssige (overtallige eller undertallige kromosomer), eller de kan være strukturelle, f.eks. tab af en del af et kromosom. Som hovedregel arves antalsanomalierne ikke, idet fejlen opstår i en enkelt kønscelle på et trin af dens modning. Man kan derfor kun opnå sikker information om tilstanden ved at undersøge det fosterrepræsentative væv.

STANDARDMETODEN: FULD KARYOTYPE

Kromosomundersøgelsen kræver med traditionel cytogenetisk teknik (fuld karyotypeundersøgelse) en celledyrkning, der generelt tager lidt kortere tid efter moderkageprøve (svartid: 1-2 uger) end efter fostervandsprøve (svartid: 2-3 uger). Metoden bygger på at synliggøre kromosomerne med farvemethoder. Ved en sådan kromosomanalyse ser man større forandringer i arvmassen, f.eks. tilstedeværelse af ekstra kromosomer (som ved Down syndrom) eller tab af kromosomer (som ved Turner syndrom). Samtlige kromosomer vises i samme analyse. Det betyder, at eksempelvis oplysning om fostrets køn automatisk kommer med, idet drenge har et X og et Y-kromosom, mens piger har to X-kromosomer (intet Y-kromosom).

PÅLIDELIGHED AF KARYOTYPE-UNDERSØGELSE

Nøjagtig bestemmelse af karyotype undersøgelsens pålidelighed forudsætter repræsentative serier med systematisk opfølgning, som omfatter konfirmatorisk undersøgelse hos såvel det nyfødte barn som det aborterede foster - både efter positivt diagnostisk fund, og ved negativt fund. En sådan systematisk opfølgning tilstræbes altid, hvortil kommer, at erfaringerne efter en årrække har rodfastet tilliden til metodens pålidelighed i et kvalitetssikret regi. En metaanalyse fandt 6 undersøgelser, hvis design tillod at estimere

³¹⁸ Gosden et al.; in: Wald N, Leck I (Eds): Antenatal and neonatal screening. O.U.P.2000.

falsk-positiv rater og detektionsrater³¹⁹. Metaanalysen bekræfter antagelsen af karyotypebestemmelsens meget store nøjagtighed, såvel efter fostervandsprøve (AC) som efter moderkageprøve (CVS).

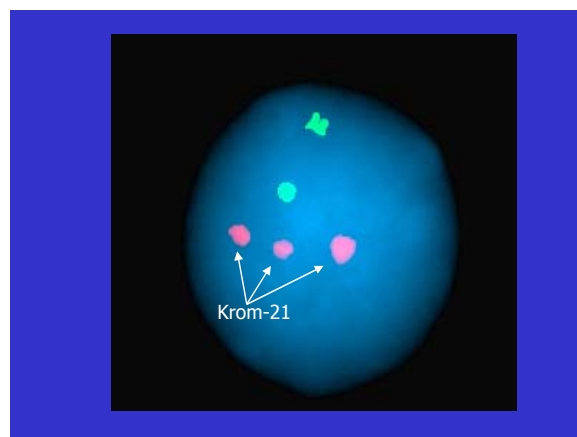
.Den positive prædiktive værdi af en fuld karyotypeundersøgelse er, når der for moderkageprøvens vedkommende bortses fra de nedenfor omtalte mosaiktilstande, 1:0, dvs. der er fuld sikkerhed for at fostret har den kromosomforandring, der påvises ved undersøgelsen. Et positivt svar er m.a.o. ensbetydende med, at fostret med sikkerhed har den påviste forandring, og svaret kan da uden reservation danne grundlag for rådgivning og evt. intervention. Et negativt svar er ensbetydende med, at fostret ikke har en forandring, som kan påvises ved en cytologisk undersøgelse af karyotypen. Den negative prædiktive værdi af en fuld karyotypeundersøgelse er 0:1, dvs. hvis der ikke påvises kromosomforandring hos fostret, er der fuld sikkerhed for, at fostret ikke har en kromosomforandring, som det ligger inden for den cytologiske karyotypeundersøgelses muligheder at påvise (visse sjældne abnormiteter, f.eks. som hovedregel mikrodeltionssyndromer, ligger uden for metodens diagnostiske muligheder).

SÆRLIGT VEDR. MOSAIKILSTANDE

I ca. 1% af moderkageprøver forekommer en mosaiktilstand, og moderkageprøven må her som regel suppleres med en fostervandsprøve for at få en sikker diagnose. Mosaiktilstanden er i 80-90% af disse tilfælde begrænset til moderkagen, men i 10-20% genfindes den i fostret. Såvel falsk positive som falsk negative resultater er meget sjældne, specielt med den bl.a. herhjemme anvendte metode til præparation af moderkageprøven og kromosomfremstilling efter celledyrkning³²⁰.

³¹⁹ Gosden et al.; in: Wald N, Leck I (Eds): Antenatal and neonatal screening. O.U.P.2000.

³²⁰ [Hahnemann JM, Vejerslev LO. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling \(CVS\) – diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centres contributing to EUCROMIC 1986-1992. Prenat Diagn 1997;179:801-820.](#)



Figur 9—4. Eksempel på hurtigmatode (FISH): forskellige kromosomer identificeres ved fluorescensmærkede prober, med forskellige farve. Her: tre kromosom-21 identificeret ved rødt fluorescerende probe - trisomi-21, Down syndrom (kræver farve-gengivelse, se web-version; pilemarkering indsat aht. sort-hvid gengivelse).

9.2.4. NYE "HURTIGMETODER"

Siden 1994, hvor Sundhedsstyrelsens seneste vejledning om prænatal diagnostik fremkom, er der udviklet nogle nye kromosomdiagnostiske metoder, hvis anvendelse bør indgå ved en revision af Sundhedsstyrelsens vejledning. De nye metoder forener nogle af de molekylærbiologiske landvindinger, som er sket i relation til det humane genomprojekt, med den sædvanlige cytogenetiske teknik. Betegnelsen molekylær-cytogenetiske metoder rører denne hybriddannelse mellem gammel og ny teknologi, sammen med rent molekylærgenetiske metoder baseret på DNA.

Disse teknikkers anvendelse kræver ikke som de traditionelle metoder en forudgående celledyrkning. Fra den gravides synspunkt indebærer dette, at ventetiden på svar kan afkortes fra uger til få dage – i nogle tilfælde 1-2 døgn. Et andet punkt som er fælles for de nye metoder er, at de – modsat den cytogenetiske metode (fuld karyotype) – i princippet tillader at bortvælge visse diagnostiske muligheder, f.eks. køns-kromosomerne (selektiv diagnostik). Der er for øjeblikket to hovedtyper, som kaldes FISH og kvantitativ fluorescens-PCR.

FISH (FLUORESCERENDE IN SITU HYBRIDISERING)

FISH-teknik bygger på at bringe de fosterrepræsentative cellers kromosomer i kontakt med små laboratoriefremstillede DNA-stykker (prober),

hvori man har indbygget et fluorescerende molekyle, så proben kan synliggøres i et egnet mikroskop (*Figur 9—4, side 129*). DNA-proberne binder sig kun til specifikke områder af et bestemt kromosom. På teknikkens nuværende udviklingstrin har man specifikke prober for kromosomerne 13, 18, 21 samt X, Y. Alle de almindeligst forekommende kromosomale antalsfejl kan således diagnosticeres i fosterrepræsentative celler fra fostervand og moderkage, idet man efter forløb af reaktionen kan iagttage et antal lysende pletter af forskellig farve i cellen, og derved bestemme antallet af de pågældende kromosomer. Analysen kan foretages på ikke-delende celler ("interfaseceller").

Undersøgelsen er især værdifuld i de tilfælde, hvor man pga. særlig mistanke, f.eks. som følge af bestemte fund ved en ultralydsscanning, ønsker et hurtigt svar på, om et af de nævnte kromosomer forekommer overtalligt eller undertalligt hos fostret (trisomi f.eks. trisomi-21 (Down) eller monosomi f.eks. X0 (Turner)). Kun en fuld kromosomanalyse kan belyse *alle* kromosomforandringer. Afklaring heraf forudsætter derfor opfølgning på basis af en fuld karyotypeundersøgelse.

Flere undersøgelser har vist, at prænatal FISH på celler i interfase er en pålidelig undersøgelse med en høj diagnostisk sikkerhed.³²¹ Undersøgelsen er teknisk mere uproblematisk på moderkageceller end på celler fra fostervand. Såfremt fostervandsprøven er synligt blodtilblandet, falder den prædiktive værdi af et negativt undersøgelsesresultat pga. muligheden for maternel celle kontamination^{322,323}. Her kan hurtigmetoden derfor ikke anvendes. Tolkningen af interfase-FISH

resultatet er endelig vanskelig ved mosaiktilstande³²⁴.

En speciel anvendelsesmulighed for FISH-teknik er ved mistanke om sjældne tilstande, hvor der kunne foreligge tab af så små stykker kromosommateriale, at en normal karyotypeundersøgelse ikke ville opdage dem (mikrodeletionssyndromer). En sådan mistanke vil kun opstå hvis man i forvejen kender en indekspatient i familien. Undersøgelsen af de fosterrepræsentative celler med FISH teknik er sikker, såfremt indekspatientens diagnose er sikker og verificeret ved FISH undersøgelse. Metoden er allerede blevet rutine herhjemme på denne indikation.

KVANTITATIV FLUORESCENS-PCR

Inden for de seneste år er der udviklet et alternativ til interfase-FISH, som bygger på små, stærkt polymorfe DNA-markører. Anvendelige markører kan identificeres i en alment tilgængelig genombase³²⁵. De fleste mennesker vil være heterozygot for de pågældende markører, dvs. at eksempelvis de to eksemplarer af kromosom-21, som findes hos normale, vil vise sig ved to «toppe» af ens højde i et elektroforesediagram, med samme fluorescensintensitet. Hvis der er et *ekstra* kromosom-21 (som ved Down syndrom), findes tre forskellige toppe med ens højde/fluorescensintensitet. Hvis der *mangler* et kromosom (som ved Turner syndrom), vil der kun være én top. Det samme vil være tilfældet, hvis der evt. er homozygoti for en markør, men den ene top, som viser sig (eller den ene af to toppe ved trisomi), vil da have dobbelt højde (*kvantitativ* fluorescens).

Metodens anvendelse ved undersøgelse af celler fra *fostervand* (amnionceller) er belyst i en prospektiv serie omfattende 5097 fostervandsprøver³²⁶. Den gennemsnitlige tid indtil svarafgivelse var 2 døgn fra modtagelsen af prøven. 2% af de prøverne må kasseredes på grund af synlig blodtilblanding i prøven.

³²¹ Eiben B et al. Rapid prenatal diagnosis of aneuploidies in uncultured amniocytes by fluorescence in situ hybridization. *Fetal Diagn Ther* 1999;14(4):193-197.

³²² Christensen, B. et al. Prenatal diagnosis by in situ hybridization on uncultured amniocytes: reduced sensitivity and potential risk of misdiagnosis in blood-stained samples. *Prenat Diagn* 1993;13:581-7.

³²³ Bryndorf T. et al. Prenatal detection of chromosome aneuploidies by fluorescence in situ hybridization: Experience with 2000 uncultured chorionic villus samples by FISH. *Prenat Diagn* 1997;17:333-341.

³²⁴ Bryndorf, T. et al. Prenatal detection of chromosome aneuploidies in uncultured chorionic villus samples by FISH. *Am J Hum Genet* 1996; 59:918-926.

³²⁵ [The Genome Database \(an international collaboration in support of the Human Genome Project\).](#)

³²⁶ Levett LJ, Liddle S, Meredith R. A large-scale evaluation of amnio-PCR for the rapid prenatal diagnosis of fetal trisomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:115-118.

	DR (%)	FPR (%)	OAPR	OANR
Alle kromosom anoma- lier, inkl. translokatio- ner mv.	68.2	0	1:0	1:99
Trisomi-13,18,21 + tri- ploid + Kønskromo- som anomali	96.3	0	1:0	1:1210
Trisomi-13,18,21 + triploid	100	0	1:0	0:1

**Tabel 9—B.Kvantitativ fluorescens PCR (amnion-PCR):
detektionsrater, falskpositiv rater samt prædiktive
odds under forskellige antagelser. Baseret på Levett
LJ et al 2001.**

Blandt de resterende 4995 prøver var 0.1% fejlslagen prøve (sample failure), næsten udelukkende pga. tilblending af maternelle celler.³²⁷

Arbejdsgruppen har beregnet pålideligheden af metoden i denne undersøgelse under forskellige forudsætninger om størrelsen af det diagnostiske formål (dvs. om der ses på alle de kromosomforandringer som kan påvises i en fuld karyotypeundersøgelse, eller kun på en nærmere afgrænset del af disse). Dette fremgår af Tabel 9—B. Det kan ses, at PCR-metoden er lige så god som fuld karyotype hvad angår diagnose af autosomal trisomi/triploid, hvor detektionsraten er 100% uden forekomst af falskpositive. Medtages kønskromosomale antalsanomalier, falder detektionsraten til 96%, fortsat uden nogen falskpositive analyseresultater. Medtages endelig alle øvrige anomalier, herunder mosaiktilstande, translokationer og deletion/duplikation syndromer, falder detektionsraten til 68%. Det betyder, at næsten ingen af de sidstnævnte tilstande diagnosticeres. Der er således hvad begrænsninger angår et udtalt sammenfald med FISH-teknikken. På metodens nuværende udviklingstrin kan den derfor ikke fuldt ud ækvivalere traditionel cytogenetisk analyse (fuld karyotype), men dette kan evt. ændre sig ved anvendelse af et større spektrum af markører.

³²⁷ Den samlede forekomst (prævalens) af alle kromosomabnormiteter, inklusive abnormiteter som ikke har konsekvenser for fostrets helbred, var i Levetts undersøgelse 30.8/1000. Dette svarer godt til prævalensen af kromosomabnormalitet blandt undersøgte 1.-2- trimester gravide i Danmark, som for 1996-1998 var 30.5/1000 (DCCR).

Med hensyn til diagnostisk spektrum og pålidelighed ser amnion-PCR metoden ud til at være fuldt på højde med FISH-metoden, hvortil kommer, at den er væsentligt hurtigere og langt billigere. Det betyder, at man for en beskedent merpris vil kunne supplere en traditionel karyotypeundersøgelse med kvantitativ fluorescens-PCR. Metoden er endnu ikke helt indarbejdet som rutineanalyse i danske laboratorier, men det ventes at være tilfældet i nærmeste fremtid. Lige som for FISH-metoden vil en rigoristisk kvalitetskontrol af denne analyse være påkrævet.

9.3.INVASIVE UNDERSØGELSER FOR ARVELIG MONOGEN SYGDOM

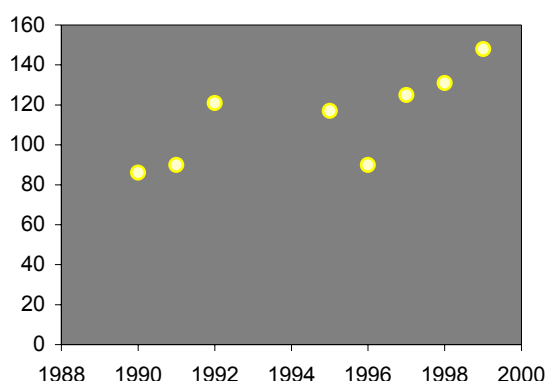
Efter Sundhedsstyrelsens vejledning fra 1994 skal en gravid af sin praktiserende læge henvises til et af de regionale genetiske rådgivningscentre, hvis der kendes et eller flere tilfælde af alvorlig monogen sygdom blandt fostrets forældre, søskende, onkler, tanter, fætre og kusiner, eller hvis en af forældrene er kendt anlægssbærer. Hvor der foreligger fortillfælde i familien – f.eks. tidligere fødsel af et sygt barn af de samme forældre, vil der ofte kunne være tale om en risiko på 25-50% for, at det næste barn fødes med sygdommen.

Grundlaget for monogen sygdom er en varig forandring (mutation) i et arveanlæg (gen). Antallet af sådanne sygdomme er meget stort, og de fleste er hver for sig meget sjældne. Databasen OMIM havde per 4. oktober 2001 katalogiseret ca. 13.000 sygdomsgener, og ca 9000 monogene (mendelske) sygdomme³²⁹

Kortlægningen af det humane genom og udnyttelse af den indvundne viden har skabt mulighed for at diagnosticere et voksende spektrum af arvelige monogene sygdomme efter invasiv diagnostik. Aktuelt udbydes af amerikanske genetiske laboratorier analyser for i alt 700 forskellige monogene sygdomme, og disse er alle tilgængelige for en dansk gravid, såfremt der findes indikation for en undersøgelse af hende³³⁰.

³²⁹ [OMIM - Statistik over gener samt genkort \(løbende opdatering\)](#)

³³⁰ Se: [GeneTests-GeneClinics Home Page \(www.genetests.org\)](#). Støttet af N.I.H. National Institutes of Health mfl., USA.



Figur 9—5. Invasive undersøgelser i Danmark udført på mistanke om monogen arvelig sygdom (familær forekomst), fordelt på år. Kilder: SST og DCCR.

9.3.1. AKTIVITETSUDVIKLINGEN PÅ OMRÅDET

Forbruget af invasive undersøgelser til fosterdiagnostik (diagnostik for monogene arvelige sygdomme hos fostret) udgør trods de foranævnte forøgede muligheder for digenostik fortsat kun en ganske lille andel af det samlede forbrug af invasive undersøgelser i Danmark.

I 1998 udførtes på landsplan 131 sådanne undersøgelser, hvilket var mindre end 2 procent af det samlede antal. Antallet af invasive undersøgelser som udføres på mistanke om monogen sygdom hos fostret har dog været svagt stigende de seneste 5-10 år (se *Figur 9—5, side 132*). De 131 prænatale undersøgelser i 1998 fordelte sig på 50 forskellige alvorlige monogene sygdomme, hvoriblandt de hyppigste var cystisk fibrose, muskeldystrofi (Duchenne), fragilt X, og hæmofili.

Forklaringen på den lave udnyttelsesgrad af de nye muligheder er, at der er tale om sjældne, oftest recessive sygdomme, hvor langt de færreste kommende forældre på forhånd har kendskab til arverisikoen. Indikationen for undersøgelse er oftest tidligere fødsel af et sygt barn. De øgede diagnostiske muligheder får m.a.o. kun konsekvenser i det omfang, forældrenes kendskab til egne arvelige dispositioner øges.

9.3.2. DIAGNOSTISKE METODER

ANALYSER PÅ DNA-NIVEAU

Hvis den sygdomsfremkaldende mutation er kendt og genet klonet, kan der foretages en direkte undersøgelse for mutationen. Hvis mutationen ikke er kendt, kan der udføres en såkaldt koblingsanalyse. I stedet for at analysere for fravær eller tilstedeværelse af en bestemt mutation, følger man her nedarvningen i familien af bestemte DNA-markører, der vides at være tæt koblet til sygdomsgenet. Metoden fordrer bl.a., at DNA-prøver fra de relevante familiemedlemmer, herunder sygdomsramte (afficerede), er tilgængelige. I nogle tilfælde kan man basere koblingsanalysen på FISH-teknik med prober som er specifikke for den DNA-region, som sygdomsgenet befinder sig i.

Hvis der skal foretages DNA-diagnostik bør man som hovedregel vælge moderkageundersøgelse frem for fostervands-undersøgelse, fordi moderkagevævet i kraft af at være mere cellerigt tillader ekstraktion af tilstrækkeligt DNA fra cellekernerne uden forudgående dyrkningsfase.

ANALYSER PÅ PROTEIN-NIVEAU (BIOKEMISK DIAGNOSTIK).

En anden fremgangsmåde, som kan benyttes ved diagnostikken af et stort antal medfødte *stofskiftesygdomme* hos fostret, er at bestemme forskellige proteiner samt en række lavmolekylære stofskifteprodukter ved traditionelle biokemiske metoder. Generne regulerer dannelsen af proteinerne, mens de sidstnævnte som enzymer regulerer dannelsen af en række sekundære stofskifteprodukter. En genmutation kan derfor give sig til kende ved stærkt nedsat aktivitet af et enzym, og bestemmelse af enzymets aktivitet i moderkagevæv eller dyrkede celler fra fostervand kan føre til diagnosen. Ofte vil den manglende enzymaktivitet føre til, at der "foran" et reaktionstrin som enzymet fremmer, ophobes et stofskifteprodukt, som ikke bliver omsat. En bestemmelse af det sidstnævnte kan derfor også danne grundlag for diagnose.

Biokemisk sygdomsdiagnostik kan ofte være mere hensigtsmæssig end DNA-analyse ved disse tilstande, idet den samme biokemiske analyse kan anvendes uanset at sygdommen – som det ofte er tilfældet – kan forårsages af et stort antal forskellige mutationer i genet (hver familie kan have "sin" karakteristiske mutation, men stofskiftedefekten, som forårsages af mutation, er som

hovedregel den samme ved forskellige mutationer).

9.3.3.METODERNES PÅLIDELIGHED

Selve påvisningen eller udelukkelsen af en mutation hos fostret med molekylærgenetiske metoder er en som hovedregel meget pålidelig. Fejlkilder er bl.a. ukorrekt klinisk diagnose af indekspatienten, og maternel celle kontamination. Kvalitetssikring, herunder ekstern kontrol, er af stor betydning.

FREMTIDSPERSPEKTIVER

Det er i teorien muligt at sammensætte et panel af tests for en række monogene sygdomme, f.eks. cystisk fibrose, fragilt X-syndrom, spinal muskelatrofi (Werdnig-Hoffmann sygdom) eller andre, afhængig af den gravides etniske baggrund eller sygdomsdispositioner. Udviklingen inden for array teknologi (chip teknologi) kan teoretisk også føre til testmulighed for et stort antal genetiske sygdomme. Undersøgelsen ville også kunne omfatte udvalgte kromosomsygdomme, specielt de autosomale trisomier, og ville i princippet kunne foretages på celler fra moderkageprøve eller fostervandsprøve. Det heraf afledte forbrug af invasive undersøgelser ville dog – i betragtning af tilstandenes sjældenhed – have betydelige omkostninger i form af uforholdsmæssigt mange procedurereleaterede tab af raske fostre. Det er derfor mere realistisk, at en sådan mulighed kunne få betydning for anlægssbærerdiagnostik - medmindre undersøgelsen kunne gennemføres uden invasiv prøvetagning. Dette er formentligt ikke realistisk inden for de nærmeste år.

9.4.INVASIV DIAGNOSTIK AF VISSE MISDANNELSER

Alle fostervandsprøver undersøges rutinemæssigt for medfødte åbne misdannelsers med alfa-fetoprotein (AFP) og acetylcholinesterase (AChE). Disse analyser har en høj detektionsrate og en lav falskpositivrate fsv. angår neuralrørsdefekter, bugvægsdefekter, atresier i mave/tarm- og urinveje, samt visse nyresygdomme (kongenit nefrose, polycystiske nyrer). Disse misdannelser forekommer med en samlet hyppighed svarende til 1:500 uanset alder. Diagnosen af de pågældende misdannelser vil også kunne stilles ved en egentlig misdannelsesscanning ved 17-19 uger. Uanset om en sådan planlægges udført, bør fostervandsprøver fortsat som hovedregel undersøges

for AFP og AChE (acetylcholinesterase), idet diagnosen herved stilles omkring tre uger tidligere end ved misdannelsesscanningen.

9.5.ULTRALYDSCANNING FOR MISDANNELSER.

9.5.1.UDVIKLING AF APPARATUR FRA OMKRING 1984

Ultralyd er lydbølger hvis svingningstal er meget højere end det menneskelige øre kan høre. Lydbølgerne udsendes fra en krystal, som sættes i svingninger ved elektrisk feltvirkning. De udsendte bølger kastes tilbage som et ekko, der er deformet pga. lydbølgernes interaktion med det undersøgte kropsvæv. De tilbagekastede bølger omformes tilbage til variationer i det elektriske felt omkring krystallen, og disse variationer danner grundlag for billedannelsen.

Ved at flytte krystallen, som er indbygget i en såkaldt transducer, hen over vævet, kan der fremstilles et todimensionalt plant billede. I 1984 udvikledes scannere der kunne fremstille omkring 30 billeder i sekundet, hvilket betød at når transduceren bevægedes hen over vævet, eller holdtes fikseret over et bevægeligt væv, opnåedes en slags filmisk virkning (såkaldt *real time scan*). Dette blev kombineret med Doppler teknik, som bygger på, at lydbølger der tilbagekastes og spredes fra en bevægelig overflade udviser et frekvensskift, fra hvis størrelse og retning der kan dannes information om bevægelsen af overfladen (Doppler-skift). Tredimensionale *real time* scannere er nu på vej ind i klinikken.

Yderligere tekniske fremskridt sker fortsat i hurtigt tempo, i de senere år først og fremmest pga. elektronisk digitalisering af alle led i signalbearbejdningen fra transducer til monitor, anvendelse af bredbåndsteknologi, samt anvendelse af avanceret software som udnytter data bedre i billedfremstillingen. Den hurtige udvikling af ultralydteknologien kan anskueliggøres ved henvisning til *Figur 9—6, side 134*, som visualiserer den hurtigt voksende opløsningsevne og dybdeskarphe

Der var gennem en årrække bekymring for, om ultralyden kunne have skadelige biologiske effekter. I 1980'erne og 1990'erne er fremkommet en række undersøgelser af langtidsvirkningerne hos børn. Ingen af disse har kunne påvise en helbredsmæssig skadevirkning af ultralyd ved de

anvendte frekvenser og intensiteter (se endvidere vedrørende dette i afsnit 9.5.4, side 137).

9.5.2. AKTIVITETSUDVIKLINGEN

I løbet af 1990'erne er der foregået en betydelig opbygning af obstetrisk ultralydkapacitet i Danmark, og denne opbygning synes at være forstærket siden 1994. I 1996-98 vurderede Sundhedsstyrelsen, at ca. halvdelen af alle fødesteder gav et rutinemæssigt tilbud om ultralydundersøgelse til gravide³³². Baseret på et spørgeskema udsendt i 2001 til alle gynækologisk-obstetriske afdelinger skønner arbejdsgruppen, at et sådant rutinemæssigt tilbud i dag er vokset yderligere, så det i dag omfatter næsten to tredjedele af de gravide (Figur 9—7, side 135). Næsten halvdelen af alle gravide tilbydes nu en undersøgelse, hvor anatomiske detaljer klarlægges (misdannelsesscanning), enten ved 12 uger (10% af alle gravide) eller ved 17-19 uger (36% af alle gravide). Godt en tredjedel af de gravide (36%) får intet tilbud overhovedet, men blandt disse vil en del være omfattet af de officielle retningslinjers ovennævnte kriterier.

På dette grundlag tilsiger et forsigtigt skøn, at mindst 75% af gravide får et rutinemæssigt tilbud om scanning. Endvidere anvendes ultralydscanning i dag på så vide *obstetriske* indikationer, at *over 90% af gravide anslås at gennemgå en tidlig ultralyd undersøgelse i graviditeten*. • Det er arbejdsgruppens opfattelse, at en sådan dækningsgrad i sig selv ville kunne berettige, at spørgsmålet om et generelt ultralydtilbud tages op på ny. En sådan generel vurdering har arbejdsgruppen dog ikke foretaget, idet den har begrænset sig at se alene på misdannelsesscanningen.



1985



1990



1995

Figur 9—6. Ultralydscanning. Den hurtige udvikling af apparaturet, med tiltagende detaljeskarphe i vævsfremstillingen, kan illustreres af disse beslægtede projektioner fra 1985, 1990 og 1995 (efter Woo^{334,335,336}).

³³² Af Sundhedsstyrelsens redegørelse for svangreomsorgen (1998) fremgår bl.a. følgende: "Egentlig screeningsundersøgelse tilbydes i dag på ca. halvdelen af de danske fødesteder, men hertil kommer scanning på indikation, som i dag bringer det samlede antal af ultralydscannede kvinder op omkring 90%. Undersøgelsen gennemføres oftest i 16.-18. graviditetsuge."

³³³ Neilson JP. [Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy \(Cochrane Review\)](#) In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.

• I dette skøn er ikke medtaget scanning i speciallægepraksis (egenbetaling), som finder sted i et ikke ubetydeligt omfang.

³³⁴ [History of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Part 1](#)

³³⁵ [History of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Part 2](#)

³³⁶ [History of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Part 3](#)

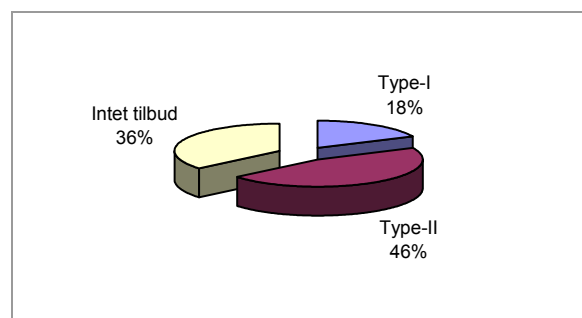
9.5.3. TO HOVEDFORMÅL MED ULTRALYDSCANNING

I princippet – men i praksis som følge af metodeudviklingen dog efterhånden kun i begrænset udstrækning – kan man skelne mellem to formål med en ultralydundersøgelse: formålet kan på den ene side være at opnå data af betydning for de kliniske beslutninger, der kan optimere forløbet af graviditet og fødsel – eksempelvis fastlægge af termin og diagnose af flerfold graviditet ("gestationsalder mv."). Eller formålet kan være at påvise eller udelukke svære ydre eller indre misdannelser.

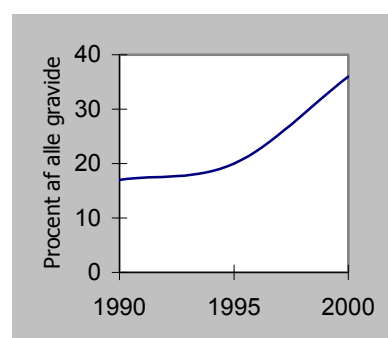
ULTRALYDSCANNING MED HENBLIK PÅ GESTATIONSALDER MV.

Foruden et Cochrane review, som er opdateret fornylig³³⁷, foreligger en række store metaanalyser, for fleres vedkommende ligeledes ajourført, af værdien af et rutinemæssigt tilbud om ultralydscanning^{338,339,340,341}. Et væsentligt nyere bidrag er den svenske SBU-rapport, som blev kommenteret af Sundhedsstyrelsen i 1999³⁴².

De randomiserede undersøgelser beviser ikke, at et generelt tilbud ved 17-19 uger indvirker på dødelighed eller sygelighed blandt nyfødte (primære effektmål), når der sammenlignes med scanning på medicinsk indikation. Derimod er der evidens for, at et sådant generelt tilbud kan nedsætte hyppigheden af unødvendige igangsætninger af fødsler, nedsætte antallet af gravide som behandles med vehæmmende medicin, samt nedsætte antallet af børn som fødes med lav fødselsvægt (sekundære effektmål). Endelig dokumenterer en række arbejder på forskellig måde, at undersøgelsen, hvor den tilbydes, er ønsket af en meget stor andel af gravide.



Figur 9—7. Andel af danske gravide, som uden at være i risikogruppe bliver tilbudt en ultralydscanning, fordelt på undersøgelsestype (arbejdsgruppens enquete).



Figur 9—8. Andel af danske gravide, som blev tilbudt misdannelsesscanning (12-19 uger). Data fra SST (1990), FS Jørgensen³⁴³ (1995), samt arbejdsgruppens enquete (2000).

Da eksempelvis lav fødselsvægt er en risikofaktor af velkendt prædiktiv betydning for dødelighed og sygelighed, kan det forekomme paradoksalt, at de primære effektmål ikke påvirkes, når de sekundære gør. Det er blevet påpeget, at statistisk signifikante forskelle i relation til primære effektmål ikke var teoretisk forventelige i en

³³⁷ Neilson JP. [Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy \(Cochrane Review\)](#) In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.

³³⁸ [Rutinmässig ultraljudundersökning under graviditet. Sverige: SBU-rapport nr. 139 \(1998\).](#)

³³⁹ [US Preventive Services Task Force: Screening Ultrasonography in Pregnancy, in: Guide to Clinical Preventive Services, 2nd Ed. \(1996\)](#)

³⁴⁰ [Rutinmässig ultraljudundersökning under graviditet. Sverige: SBU-rapport nr. 139](#)

³⁴¹ [Canadian Task Force on Preventive Health Care. Routine Prenatal Ultrasound Screening \(1994, Updated 1998\).](#)

³⁴² [MTV-Nyt 1999; 1 \(2\). Sundhedsstyrelsen.](#)

³⁴³ Jørgensen FS. Ultralydundersøgelse af gravide kvinder i Danmark 1994-1995. *Ugeskr Læger* 1998; 60:4205-10.

³⁴⁴ [Rutinmässig ultraljudundersökning under graviditet. Sverige: SBU-rapport nr. 139 \(1998\).](#)

³⁴⁵ [US Preventive Services Task Force: Screening Ultrasonography in Pregnancy, in: Guide to Clinical Preventive Services, 2nd Ed. \(1996\)](#)

³⁴⁶ [Rutinmässig ultraljudundersökning under graviditet. Sverige: SBU-rapport nr. 139](#)

³⁴⁷ [Canadian Task Force on Preventive Health Care. Routine Prenatal Ultrasound Screening \(1994, Updated 1998\).](#)

³⁴⁸ [MTV-Nyt 1999; 1 \(2\). Sundhedsstyrelsen.](#)

række af de ret små undersøgelser.³⁴⁹ Undersøgelserne havde ikke statistisk styrke til at påvise en effekt mindre end 20-25%. Spørgsmålet om effekt på de primære obstetriske parametre kan derfor på ingen måde siges at være definitivt afklaret, og fravær af bevis for effekt på de primære effektmål bør ikke forveksles med bevis for ikke-effekt på disse mål. Ved vurdering af spørgsmålet om indvirkning eller ikke indvirkning af et generelt tilbud om ultralydsscanning på primære effektmål skal man endvidere være opmærksom på, at kontrolgrupperne i de randomiserede grupper var medicinsk overvåget, herunder ofte med ultralydsscanning på ret vid indikation.

ULTRALYDSCANNING MED HENBLIK PÅ FOSTER MISDANNELSER

Erfaringerne fra de randomiserede, kontrollerede undersøgelser af ultralydundersøgelse i lavrisikopopulationer³⁵⁰ viser, at såfremt påvisning af misdannelser indgår i formålet med en ultralydundersøgelse, fører dette til at diagnosticere væsentligt flere alvorlige misdannelser end ultralyd på risikoindikation.

DETEKTIONSRATER

Et gennemgående konsensuspunkt er, at detektionsraterne i en uselekeret population af gravide varierer som funktion af en række forhold: ultralydapparaturets kvalitet (opløsningsevne), kompetencen hos den person, der udfører undersøgelsen, tidspunktet i graviditeten, samt formålet med undersøgelsen

Betydningen af disse forhold illustreres bl.a. af to randomiserede, kontrollerede undersøgelser, som systematisk vurderede detektionsrate. Den amerikanske RADIUS undersøgelse omfattede undersøgelser udført i 109 forskellige konsultationer af 92 speciallæger og 17 praktiserende læger. Detektionsraten for undersøgelse ved 17-19 uger var 17%, hvilket ikke var signifikant højere end hvis der scannedes på medicinsk indikation (11%)³⁵¹.

Misdannelse	Minimum	Standard
Anencephali	97%	100%
Rygmarvsbrok	61%	92%
Større hjertemisdannelser	14%	61%
Mellemgulvsbrok	30%	62%
Gastroschise	86%	100%
Omfalocoele	45%	92%
Mgl. nyrer	76%	85%

Tabel 9—C. Udvalgte detektionsrater for en mere omfattende (standard) og en mindre omfattende (booking scan minimum) undersøgelse for misdannelser. Kilde: RCOG³⁵²

I den finske såkaldte Helsinki-undersøgelse, som gennemførtes for ca. ti år siden, fandtes en detektionsrate på 35% efter undersøgelse udført på centralsygehus, og en detektionsrate på 75% efter undersøgelse på universitetssygehus³⁵³ - mod 28% i kontrolgruppen.³⁵³

FALSKPOSITIV-RATER

Den gennemsnitlige *falskpositiv rate* i 19 ikke-randomiserede kohortestudier med rutinemæssig anomaliscanning siden 1986 (alle abnormiteter) var 0,06% (spredning fra 0 til 0,7%), men da autopsi ikke i alle tilfælde blev udført kan falskpositiv raten i nogle undersøgelser have været underestimeret.³⁵⁴ Endvidere beregner nogle undersøgelser falsk-positiv raten på grundlag af udfaldet af en undersøgelse, som kan omfatte fornyet ultralydsscanning pga. tvivl. Dette forekommer meget rimeligt, hvis en sådan konsekvent udføres ved diagnostisk tvivl, men formelt set er det i sådanne tilfælde falskpositiv raten for den diagnostiske proces, snarere end falskpositiv raten for en enkelt ultralydsscanning i dette forløb, der opnås. Rutiner for oplæring, supervision og second-look skal sikre, at diagnostisk tvivl altid afklares på relevant kompetenceniveau..

³⁴⁹ Wald N, Leck I. Antenatal and Neonatal Screening (O.U.P. 2000); 427-436.

³⁵⁰ Det drejer sig om de samme referencer som blev givet til forrige afsnit.

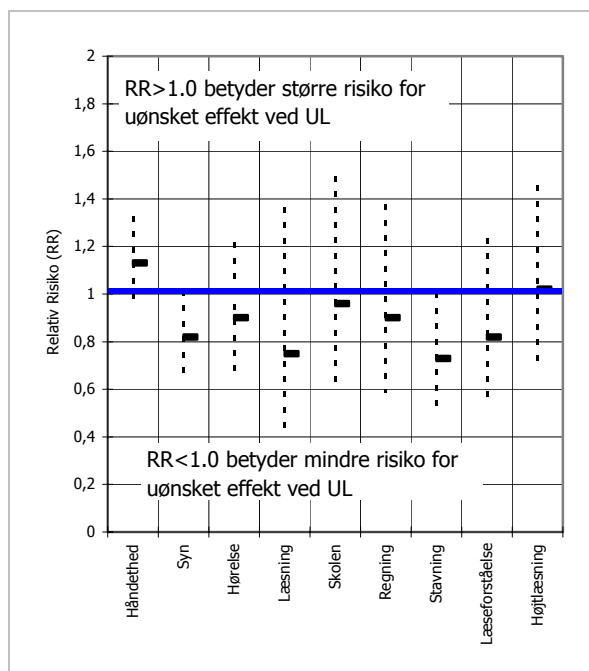
³⁵¹ Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC et al. (The RADIUS study Group). A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: Impact on the detection, management and outcome of anomalous fetuses. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1641-2.

³⁵² [RCOG. Good Practice - Ultrasound Screening](#)

³⁵³ Misdannelser defineredes som strukturelle afnormiteter som forårsager væsentlige blivende handicap og/eller død.

³⁵³ Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylöstalo P, Heinenen OP. Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. The Helsinki Ultrasound Trial. Lancet 1990;336:387-91.

³⁵⁴ Wald N, Leck I. Antenatal and Neonatal screening. O.U.P. 2000; 450.



Figur 9—9. Risiko ved rutinemæssig ultralyd sammenlignet med selektiv ultralyddiagnostik, belyst ved en række udviklingsparametre hos børn t.o.m. skolealder. De lodrette stiplede linjer angiver 95% sikkerhedsinterval for relativ risiko. De vandrette bjælker angiver odds beregnet af Cochrane efter petometoden.

9.5.4. HELBREDSMÆSSIGE SKADEVIRKNINGER FOR FOSTRET AF ULTRALYD

Bekymring for, om ultralyd kunne have skadevirkninger for fostret har ført til, at der i de sidste 20 år er udført et stort antal undersøgelser med henblik herpå, heriblandt mere end 50 adækvat kontrollerede undersøgelser, som har belyst rutinemæssig versus selektiv ultralyd med hensyn til et betydeligt antal forskellige udfaldsvariable. Resultaterne er analyseret i en Cochraneanalyse, hvoraf blandt andet fremgår, at sådanne skadevirkninger ikke har kunnet påvises³⁵⁵.

De kontrollerede undersøgelser belyser ikke blot direkte helbredsrelaterede variable f.eks. fødselsvægt eller sygelighed, men også adfærds- og udviklingsvariable, herunder med opfølgning af børn til og med skolealderen. En norsk spørgeskemaundersøgelse som undersøgte for en række udviklingsvariable, fandt ikke forskelle mht

f.eks. stavning, læsning, regning, syn eller hørelse, men fandt en korrelation mellem gennemgået ultralydundersøgelse i fosterlivet, og øget hyppighed af venstrehåndethed/ enshåndethed. Dette kunne tildels bekræftes i en svensk opfølgning, idet forskellen her genfandtes hos drenge, men ikke hos piger. Cochranes analyse af disse to undersøgelser er opsummeret i Figur 9—9, hvor de relative risici for de undersøgte variable er afbildet.

Uanset om dette enkeltstående fund kan bekræftes endeligt, eller afkræftes ved fortsatte undersøgelser, vil det efter arbejdsgruppens vurdering fortsat være korrekt at informere en gravid om, at der ikke kendes helbreds-mæssige skadevirkninger for fostret af rutinemæssige ultralyd-undersøgelser under graviditeten.

9.5.5. ARBEJDSGRUPPENS KONKLUSION

Danmark er i dag det eneste skandinaviske land, hvor et rutinemæssigt tilbud om ultralydsscanning i offentligt regi – forankret omkring en scanning ved 17-19 uger med gennemgang af fostrets anatomi- ikke skal gives til alle gravide. Når man har været tilbageholdende med at anbefale et rutinemæssigt tilbud herhjemme, har det været med den overvejende begrundelse, at effekt ikke var bevist på de primære *obstetriske* effektmål. Imidlertid vedrører disse mål ikke spørgsmålet, om ultralydundersøgelse for at påvise misdannelser. Arbejdsgruppen lægger vægt på, at undersøgelsen hvad dette sidstnævnte angår er dokumenteret effektiv.

Der kan derfor ikke efter arbejdsgruppens vurdering være tvivl om, at såfremt en gravid, med kendskab til a priori risikoen, bekymrer sig om dette forhold, og ønsker det belyst, er en ultralydundersøgelse fra et fagligt synspunkt relevant. Det er den mest pålidelige tilgængelige metode til at udelukke eller påvise alvorlige medfødte misdannelser, særligt omkring 17-19 uger, hvor mindst halvdelen af alvorlige misdannelser kan ses af en erfaren undersøger, som anvender moderne apparatur i et kvalitetssikret regi. Den tekniske udvikling gør det i stigende grad også er muligt at se nogle misdannelser på et tidligere tidspunkt.

Fundet af en operabel misdannelse kan muliggøre at optimere behandlingsmulighederne gennem planlægning (f.eks. valg af fødested med børnekirurgisk ekspertise), samt forbedere kvin-

³⁵⁵ Neilson JP. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

den/parret på hvad der skal ske. Fundet af en alvorlig, uhelbredelig misdannelse kan føre at kvinden/parret overvejer at søge graviditeten afbrudt.

Undersøgelsesmetoden er ikke uden problemer, specielt er det vigtigt at sikre, at den gravide har en realistisk opfattelse af dens fordele og ulemper, før hun beslutter sig. Undersøgelser tyder på, at de fleste kvinder/par ønsker en ultralydundersøgelse for at få *bekræftet, at barnet er normalt*. Selv om dette også i reglen vil være følgen af undersøgelsen, er man nødt til at sikre sig, at kvinden også er forberedt på, at det modsatte kan være tilfældet. En fyldestgørende information omfatter også de mulige problematiske aspekter som f.eks. inkonklusive fund eller gentagne undersøgelser for at afklare sådanne, muligheden af at der påvises uhelbredelige svære misdannelser, samt muligheden af at der påvises misdannelser, som kan helbredes men hvor der kræves omfattende evt. gentagne risikable operationer. Arbejdsgruppen har derfor fundet, at der også hvad denne undersøgelse angår kan være behov for at sikre et reelt informeret valg, som en forudsætning for at tilbyde undersøgelsen.

Erfaringerne fra såvel Norge, som Sverige, hvor man fra det modsatte udgangspunkt er gået i netop denne retning³⁵⁶, støtter også sådanne overvejelser. Her er der sket en kraftig stramning af kravene til det informerede samtykke, men en understregning af kvindens valg: "Det er kvinnens aktive ønske om at tage imod tilbuddet om ultralydundersøgelse som er indikation for henvisning"³⁵⁷.

³⁵⁶ 1994/95: 142 Regeringens proposition. Fosterdiagnostik och abort Sverige

³⁵⁷ [Statens helsetilsyn: Tilbud om ultralydundersøgelse av gravide. Rundskrivelse 1996 \(Norge\)..](#)

Årstal	Vurdering
1994	Et begrænset tilbud blev indført med Sundhedsstyrelsens vejledning fra 1994. Det omfattede en udvidet ultralydsscanning (type-II scan) i tilfælde af <i>kendt</i> øget risiko for misdannelse (familiær forekomst, mutagen eksposition mv.). Man anslog, at dette tilbud ville omfatte ialt ca. 500 gravide årligt. Desuden skulle ultralydundersøgelse mhp. gestationsalder (type-I, daterings-scan) tilbydes som <i>supplement</i> til invasiv undersøgelse, bl.a. hvis der var øget risiko for kromosom-sygdom eller monogen arvelig sygdom. Man skønnede, at dette ville omfatte ca. 9500 gravide årligt. Samlet lå det i vejledningens krav, at rundt regnet 12-13 procent af de gravide skulle tilbydes en type-I scanning, og at <1% skulle tilbydes en type-II scanning.
1998	Ved sin <i>genvurdering</i> i 1998 anbefalede Sundhedsstyrelsen fortsat ikke rutinemæssig ultralydsscanning for at afsløre føtale misdannelser, med mindre dette er planlagt som led i en egentlig prænatal diagnostik på specifik medicinsk indikation. Tidspunktet i graviditeten, hvor en eventuel undersøgelse bør foretages, skal afhænge af hvilke misdannelser, den øgede risiko sandsynliggør. Principperne i Sundhedsstyrelsens vejledning fra 1994 fastholdtes. Undervejs fremkom en dokumentations-rapport om emnet ³⁵⁸ , ligesom der var gennemført en høring uden for fagkredse.
1998	Ud fra en samlet afvejning af en række hensyn, herunder også økonomiske og etiske mv., gav Sundhedsstyrelsen udtryk for følgende ³⁵⁹ : på den ene side ville man ikke anbefale et generelt tilbud om ultralydsscanning, med den begrundelse, at <i>der ikke var dokumentation for effekt i form af lavere dødelighed eller sygelighed blandt de nyfødte</i> (primære effektmål). På den anden side ville man ikke lægge afstand til den liberale praksis på den gang halvdelen af alle fødesteder, med den begrundelse, at gestationsscanning mv. var " <i>en god undersøgelse, som giver væsentlige lægelige informationer til gavn for planlægningen af den videre graviditet og af selve fødslen. Endvidere er undersøgelsen populær blandt de fleste gravide.</i> "

Tabel 9—D. Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende misdannelsesscanning i 1994 (Vejledning om prænatal information, rådgivning og undersøgelse) og i 1998 (Retningslinjer for svangreomsorgen).

³⁵⁸ Rutinemæssigt tilbud om ultralydundersøgelse i graviditeten. Rapport fra 2. undergruppe under Sundhedsstyrelsens arbejdsgruppe vedr. revision af retningslinjerne for svangreomsorgen. Sundhedsstyrelsen 1996.

³⁵⁹ [Svangreomsorg. Retningslinjer og redegørelse. Sundhedsstyrelsen 1998.](#)

10.ABORT EFTER FOSTERDIAGNOSTIK

10.1. ABORTLOVEN

Abort efter fosterdiagnostik omfatter dels provokeret abort før og efter 12 uger, dels utilsigtet fostertab, som kan tilskrives følger af en foretagen undersøgelse af den gravide eller hendes foster (procedurerelateret). Adgangen til *provokeret abort* er reguleret i abortloven.³⁶⁰

I henhold til abortloven har en kvinde før udløbet af 12 uger ret til ”fri abort” (§1). Efter 12 uger kan provokeret abort tillades efter kvindens begæring, såfremt visse forudsætninger findes at være opfyldt (se tekstboksen). Af størst betydning for prænatal diagnostik er lovens §3, stk.1 nr.3.

10.1.1.ABORTLOVENS §3, STK 1.3

Abortlovens §3, stk.1 nr.3 vedrører risiko for *alvorlig* legemlig eller sjælelig lidelse som følge af arvelige anlæg eller sygdom eller beskadigelse i fosterlivet. De prænatale undersøgelser tager hovedsagelig sigte på at diagnosticere sådanne alvorlige tilstande.

Undersøgelser tyder på, at den eneste konsistente prædikator for udfaldet af en graviditet, i hvilken en fosterabnormitet er blevet opdaget, er tilstandens *alvorlighed* defineret ved medicinske kriterier (dvs uden hensyn til den sociale kontekst i vid forstand). ”Dette synes at være den stærkeste prædikator for, om en afficeret graviditet afbrydes [...] Beslutningerne [om abort eller ej] var ikke korreleret med parrenes uddannelsesniveau, beskæftigelsesforhold, alder, etniske gruppe, indkomst, religiøse præference, obstetriske anamnese, eller gestationsalder når diagnosen blev stillet”³⁶¹.

Uanset dette bør det fremhæves, at det ikke altid ud fra rent biologiske kriterier er muligt at sætte entydige grænser mellem en mindre

betydningsfuld tilstand og alvorlig sygdom/handicap, og man kan som hovedregel ikke konstruere ultralydapparat som ”kun ser det alvorlige”. Både anatomisk og funktionelt er spektret af udviklingsforstyrrelser, dysfunktioner og medfødte misdannelser meget stort. Mellem det åbenlyst ubetydelige i den ene ende i spektret (f.eks. overtallige tæer), og de meget svære, livstruende medfødte tilstande i den anden ende (f.eks. autosomal trisomi 18, eller anencephali (manglende hjerneudvikling)), er der et bredt spektrum af mellemliggende trin, hvor især den midterste del at spektret kan frembyde vanskeligheder ved informationen og rådgivning som skal belyse tilstandens alvorlighed.

10.1.2.ANDRE BESTEMMELSER

Afgørende for vurdering af alvorlighed er en helhedsvurdering af tilstandens art, de eventuelle muligheder for behandling, hvor indgribende og belastende behandlingsforløbet vil være, hvor mange og hvor store indgreb der kan komme på tale, indgrebenes farlighed i sig selv, tilstandens forventelige betydning for personens livsudfoldelsesmuligheder, herunder forkortet livsforløb eller graden af permanente handicap, begrænsninger vedrørende væsentligt livsindhold, f.eks. mulighed for at leve en selvstændig tilværelse, og endelig personens og familiens forventelige oplevede livskvalitet. Det er en vanskelig opgave at forudsige i hvilket omfang der for barnet vil kunne være tale om smerte eller ubehag, udviklingsmæssige efterslæb, hyppige hospitalsindlæggelser, manglende evne til at deltage i jævnaldrendes aktiviteter, ydmygelser evt. social afvisning fra disses side, evt.varigt behov for assistance til almindelige kropsfunktioner.

Af betydning for den gravides/parrets vurdering kan også indgå de familiemæssige afkald, f.eks. i form af mindre tid til omsorg for raske søskende, eller tab af karrieremuligheder (f.eks. den ene forælder må give afkald på udearbejde), samt endelig social isolation.

³⁶⁰ [Fortegnelse over lovgivning og regelstof med relation til abortloven](#) (link)

³⁶¹ Marteau M. Towards informed decisions about prenatal testing: a review. Prenat Diagn 1995;15:1215-1226.

ABORT EFTER FOSTERDIAGNOSTIK

	Er 12. svangerskabsuge udløbet, kan en kvinde, som har bopæl her i landet, få tilladelse til svangerskabsafbrydelse efter samme lovs §3, stk.1, hvis:
§3, stk. 1 nr. 1	svangerskabet, fødslen eller omsorgen for barnet medfører fare for forringelse af kvindens helbred på grund af foreliggende eller truende legemlig eller sjælelig sygdom eller svækkelsestilstand eller som følge af hendes øvrige livsforhold,
§3, stk. 1 nr. 2	graviditeten skyldes omstændigheder som nævnt i borgerlig straffelovs § 210 eller §§ 216-224
§3, stk. 1 nr. 3	der er fare for, at barnet på grund af arvelige anlæg eller beskadigelse eller sygdom i fostertilstanden vil få en alvorlig legemlig eller sjælelig lidelse
§3, stk. 1 nr. 4	kvinden på grund af legemlig eller sjælelig lidelse eller svag begavelse ikke formår at drage omsorg for barnet på forsvarlig måde
§3, stk. 1 nr. 5	kvinden på grund af ung alder eller umodenhed ikke for tiden formår at drage omsorg for barnet på forsvarlig måde, eller
§3, stk.1 nr. 6	svangerskabet, fødslen eller omsorgen for barnet må antages at ville medføre en alvorlig belastning af kvinden, som ikke kan afværges på anden måde, således at det af hensyn til kvinden, til opretholdelsen af hjemmet eller omsorgen for familiens øvrige børn må anses for påkrævet, at svangerskabet afbrydes. Ved afgørelsen tages hensyn til kvindens alder, arbejdsbyrde og personlige forhold i øvrigt samt til familiens boligmæssige, økonomiske og helbreds-mæssige forhold.
§3, stk. 2	Tilladelse til svangerskabsafbrydelse må kun gives, hvis de forhold, der begrunder ansøgningen herom, har en sådan vægt, at det findes berettiget at udsætte kvinden for den forøgede helbreds-mæssige risiko, som indgrebet nu indebærer
Levedygtig	Hvis fostret må antages at være levedygtigt, kan tilladelse til svangerskabsafbrydelse dog kun gives, såfremt de i §3, stk.1 nr.3 nævnte forhold med afgørende vægt taler herfor. *

Tabel 10—A. Uddrag af Abortlovens bestemmelser.

Sådanne belastninger kan føre til en families sammenbrud, specielt hvis der i forvejen er ægteskabelige eller familiære problemer, eller simpelthen fordi de nødvendige ressourcer ikke er tilstede i parret.

* Den gravide skal tilbydes at der afholdes en støttesamtale før og efter et abortindgreb. Formålet med samtalen før indgrebet er at sikre, at kvinden kan få støtte til at træffe beslutning om at gennemføre eller afbryde svangerskabet. Formålet med den efterfølgende samtale er at hjælpe kvinden psykisk

Virkningerne af et permanent handicap afhænger stærkt af adgangen til hjælpemuligheder og støtteforanstaltninger. De mange forskellige muligheder i Lov om social service, eksempelvis mulighederne for at kompensere en familie økonomisk under barnets opvækst i hjemmet, er væsentlige elementer som altid skal indgå, når perspektiverne for et permanent handicappet barns liv forestilles i samråd med det gravide par*.

10.1.3.BEKYMRING FOR OM GRÆNSEN MELLEM DET ALVORLIGE OG IKKE ALVORLIGE UDVISKES³⁶²

Nogle frygter, at de øgede diagnostiske muligheder kan medvirke til at forskyde grænsen for, hvad der opfattes som alvorligt, i retning ad det mindre alvorlige, således at abortmuligheden trivialiseres. Eksempelvis gav det anledning til offentlig debat og til en forespørgsel til justitsministeren, at en gravid i år 2001 fik samrådets tilladelse til abort af et foster med svær, dobbeltsidig læbe-gumme-ganespalte.^{363,364}

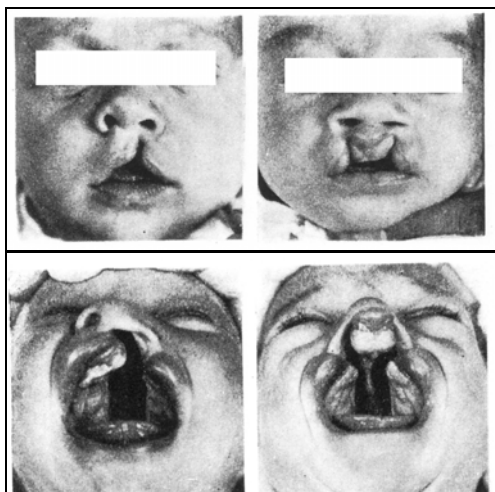
I historisk perspektiv kan det dog konstateres, at for disse svære misdannelsers vedkommende er der generelt sket en forskydning i *modsat retning* af den antagne – det førhen svært invaliderende og livstruende er i kraft af moderne behandling blevet en misdannelse som næsten aldrig – hvor den er enkeltstående – fører til valg af provokeret abort, uanset at der kan være tale om et mangeårigt og belastende behandlingsforløb. Før effektiv behandling var mulig var indstillingen, at der kunne bevilges abortus provocatus alene pga. høj *risiko for* denne tilstand (efter fødsel af to forudgående søskende med samme misdannelse). Tilsvarende radikalt er billedet af nogle af de alvorlige hjertemisdannelser ændret (isolerede defekter i væggen mellem højre og venstre hjertehalvdel). Arbejdsgruppen har gennemgået en række andre eksempler i *kapitel 7, side 84-100*.

* Loven kan findes i www.retsinfo.dk, eller via Socialministeriets hjemmeside www.sm.dk. Mange af bestemmelserne var samlet i den tidligere bistandslovs §48.

³⁶² [Det Etske Råd 1999. Debatoplæg om foster diagnostik - Det Etske Råds holdninger](#)

³⁶³ [2000-01 - Svar på § 20-spørgsmål: Om en sen provokeret abort på et foster med læbe-gane-spalte som eneste begrundelse.](#)

³⁶⁴ [1999-2000 - Retsudvalget, L 76 - bilag 22](#)



Figur 10—1. Ensidig og dobbeltsidig læbespalte (øverst), respektive ensidig og dobbeltsidig læbegumme-ganespalte (nederst). Sidstnævnte indebærer bl.a. at mundhule og næsehule ikke er adskilte rum.

Når provokeret abort undtagelsesvis forekommer ved sådanne tilstande skyldes det især, at de i nogle tilfælde ses som led i en alvorlig kromosomafvigelse, eller som en blandt flere misdannelser. Evt. kan andre hensyn efter §3, stk.1 også gøre sig gældende, hvilket har været lovgivers intention.

Hvorvidt der i konkrete tilfælde bevilges abort, er op til abortsamrådets, subsidiært ankeinstansens afgørelse.³⁶⁵ En frygt for at grænsen for ”det alvorlige” flytter sig kan hverken bekræftes eller afkræftes af enkelttilfælde, men måtte i givet fald belyses af en indgående undersøgelse af et større antal tilfælde set over en længere årrække.

10.2. PROVOKERET ABORT

De fosterdiagnostiske undersøgelser vil – hvor de fører til påvisning af alvorlig sygdom eller handicap hos fostret, og udsigterne ikke kan påvirkes afgørende ved behandling – kunne rejse spørgsmålet om evt. provokeret abort

10.2.1.DET SAMLEDE ANTAL PROVOKERET ABORT

De sikreste oplysninger om provokeret abort efter 12 uger må antages at være Abortankenævnets oplysninger, som medtager samrådenes indberetninger om givne tilladelser. Arbejdsgruppen har anvendt herfra stammende

oplysninger om antallet af provokeret abort efter Abortlovens §1, stk. 1, nr. 3, årene 1998-1999, som udgangspunkt for en vurdering af de abortmæssige konsekvenser af fosterdiagnostik. Disse oplysninger³⁶⁶ er sammenholdt med oplysningerne i det cytogenetiske centralregister (DCCR), som er baseret på samkøring med Sundhedsstyrelsens abortregister. Oplysningerne i DCCR omfatter kromosomdiagnostiske undersøgelser samt undersøgelser på mistanke om arvelig (monogen) sygdom, og medtager abort før 12. uge hvor dette har været kendt. Abort pga. misdannelser med polygen-multifaktoriel ætiologi, og hvor der ikke er udført invasiv diagnostik som supplement til ultralyd undersøgelse, må antages i det væsentlige at svare til forskellen mellem de af abortankenævnet oplyste samlede antal provokerede aborter efter §1, stk., nr.3, og de antal, som kan beregnes fra det cytogenetiske centralregister. Baseret på Landspatientregistrets oplysninger er der endvidere identificeret nogle få abortindgreb før 12 fulde uger (”fri abort”), med tilknyttet abortrelevant diagnose. Herved fremkommer de i figur Figur 10—2, side 142 viste oplysninger for den femårige periode 1995-1999 inkl.

Det samlede årlige antal provokeret abort efter fosterdiagnostik er steget fra 172 provokerede aborter i 1995, til 251 provokerede aborter i 1999, men tallet var nogenlunde konstant fra 1996-1999. Der har været en vækst i den rent ultralyddiagnosticerede gruppe, dvs. det er en stigning i antallet af provokeret abort pga. misdannelser hos fostret uden tilknyttet kromosomdiagnose. Antallet af aborter pga. kromosomabnormitet er faldet lidt, ligesom antallet af af invasive undersøgelser. Antallet af provokeret abort pga. påvist monogen arvelig sygdom hos fostret, har været uændret i perioden.

SAMMENLIGNING MED SVENSKES DATA

Det estimerede antal af abort pga. misdannelse uden tilknyttet kromosomdiagnose er sammenlignet med oplysninger i det svenske abortregister, hvortil indberetningspligten er blevet kraftigt skærpet. 99% af svenske gravide tager mod tilbud om rutinemæssig

³⁶⁵ [Cirkulære nr 91 af 11. september 2002 om behandlingen af sager om svangerskabsafbrydelse.](#)

³⁶⁶ Der er set bort fra et mindre antal hvor oplysning om dødt foster ikke tillod nærmere klassifikation af årsagen her-til.

ultralydsscanning i 2. trimester - herunder med scanning for anatomiske detaljer. Antallet af provokeret abort pga. misdannelser hos fostret var i 1999 290 ifølge Missbildningsregistret³⁶⁷, hvilket udgør 0,33% af antallet af levendefødte.

Med korrektion for antallet af fødende i en årgang samt andelen med kromosomdiagnose, og under antagelse af samme scanningspraksis og samme abortpræference blandt gravide, som i Sverige, estimeres, at såfremt alle danske kvinder fik udført en rutinemæssig ultralydsscanning ved 17-19 uger, ville dette årligt resultere i ca. 200 provokerede aborter.

Skønnet kan være lidt for højt, jf. at Sverige har "fri abort" t.o.m. 19 uger. Sluttes der den omvendte vej, føres man til, at såfremt lidt under halvdelen af danske kvinder i en årgang blev ultralydscannet for fosteranatomi - således som arbejdsgruppens enquête tyder på (se kapitel 9, særl. Figur 9—7) - ville man på de samme antagelser som ovennævnt forvente lidt under 100 provokerede aborter pga. misdannelse uden tilknyttet kromosom-diagnose i Danmark. Dette synes at være konsistent med, hvad der kan udledes af Figur 10—2.

10.2.2.KORREKTION FOR SPONTANT FOSTERTAB

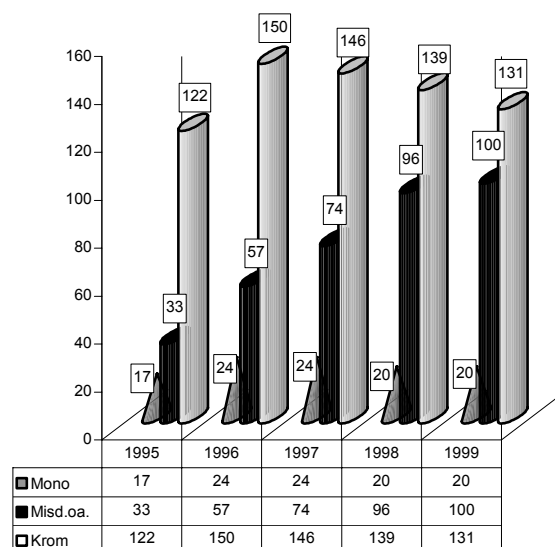
Antallet af provokeret abort af fostre med diagnosticerede alvorlige kromosom forandringer repræsenterer ikke direkte det antal fostre, som ville være blevet født, hvis der ikke var foretaget fosterdiagnostik. En stor del af fostre med betydende kromosomanomali eller svære misdannelser går til grunde, fordi de spontant aborteres. Størrelsen af dette spontane fostertab kendes for kromosomafvigelsernes vedkommende fra systematiske undersøgelser³⁶⁸.

AUTOSOMALE TRISOMIER, BL.A. DOWN

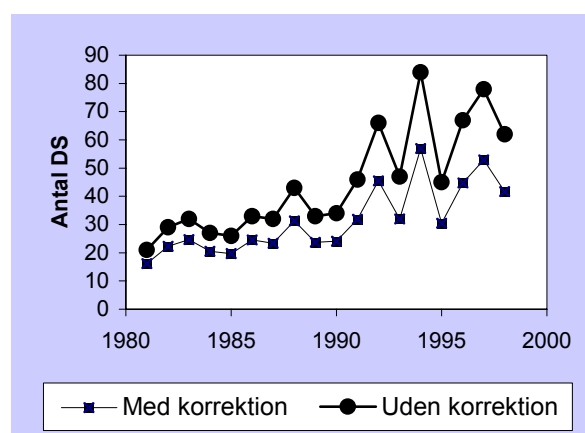
Sådanne undersøgelser viser f.eks., at over fyrre procent af fostre med Down syndrom, som er i live ved 10 uger, dvs. omkring tidspunktet for tagning af moderkageprøve, spontant går til grunde.

³⁶⁷ [Det svenska missbildningsregistrets verksamhet 1999. Socialstyrelsen 2000](#)

³⁶⁸ Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down's syndrome pregnancies. Prenatal Diagnosis 1999;19:142-5.



Figur 10—2. Provokeret abort efter abortlovens §1, stk. 1 nr.3, 1995-1999 incl. Fordelt på monogene arvelige sygdomme (mono), kromosom anomalier (krom), samt øvrige årsager (misd.oa). Baseret på oplysninger fra Abortankenævnet, DCR og SST abort-register



Figur 10—3. Diagnosticerede Down syndrom ≈ antal abort pga. DS, fordelt på antal før, respektive efter korrektion for det spontane fostertab. Beregnet på data fra DCCR.

Blandt de resterende fostre med Down syndrom, som endnu er i live i uge 16, dvs omkring det tidspunkt hvor en fostervandsprøve tages, aborteres femogtyve procent spontant hvis graviditeten fortsætter. Ved at tage hensyn hertil kan oplysninger i Dansk Cytogenetisk Centralregister om antal diagnoser af Down syndrom,

fordelt på undersøgelsestype (fostervands-, respektive moderkageprøve) omregnes til antal diagnoser af Down syndrom, hvor barnet ville være født, såfremt der ikke havde været fosterdiagnostik/abort.

Resultaterne af arbejdsgruppens beregninger fremgår af *Figur 10—3, side 142*. Størrelsen af det spontane fostertab er endnu højere ved andre såkaldte autosomale trisomier (trisomi-13, -18), hvor langt hovedparten af de i dag ved fosterdiagnostik fundne tilfælde ikke ville fødes, såfremt der ikke var fosterdiagnostik.

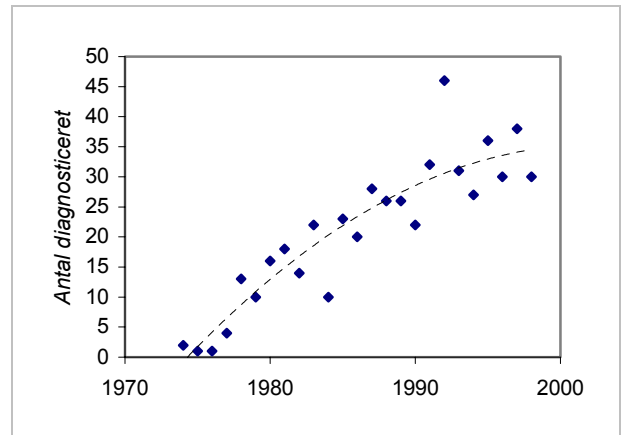
KØNSKROMOSOMANOMALIER

Ses der herefter på gruppen af kvantitativt betydende *kønskromosomfejl*, viser tallene umiddelbart en kraftig stigning for hele perioden (*Figur 10—4*). Såfremt tallene derimod korrigeres på grundlag af de kendte fødselsprævalenser, findes der ingen stigning i de seneste ti-femten år, med årligt provokeret abort af ca. ti fostre med kønskromosomforandring, som ville være blevet født, såfremt der ikke var fosterdiagnostik/abort (*Figur 10—5*). Ved vurdering heraf må dog først tages højde for mulighed af *positiv selektion til invasiv diagnostik*, f.eks. som følge af rejst mistanke efter ultralydundersøgelse. Ved de hyppigste kønskromosomafvigelser (XXX, XXY, XYY) er misdannelser dog sjældne, hvorfor positiv selektion som følge af ultralydundersøgelse må forventes at være negligabel (en svag selektion pga. moders alder kan derimod tænkes for triple X og Klinefelter syndrom).

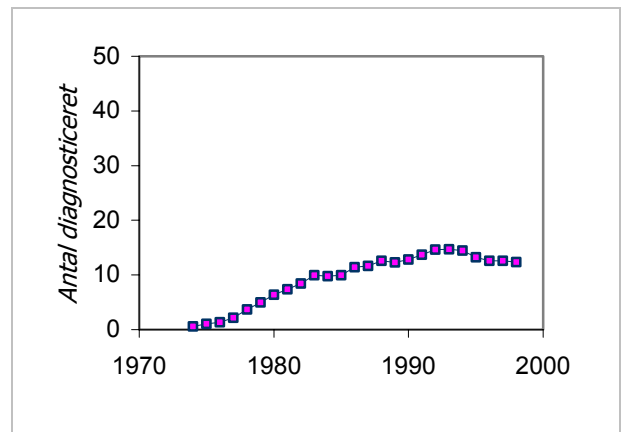
SÆRLIGT VEDR TURNER SYNDROM

Der diagnosticeres årligt 12-15 tilfælde af Turner syndrom blandt fostre – i ét år var tallet over 20. Foreningen af Turnerhandicappede har bl.a. gennem flere henvendelser til Folketinget mv. skabt opmærksomhed herom.

Forekomsten (prævalensen) af Turner syndrom blandt levendefødte piger er omkring 1:2500, hvilket betyder, at forekomsten blandt alle levendefødte børn (dreng + piger) er 1:5000. Forekomsten er *ikke* afhængig af den gravides alder.



Figur 10—4. Antal diagnosticerede fostre med kønskromosom antalsanomi (X, XXX, XXY, XYY) 1974-1998 (DCCR). Ved skønsvist 75% af disse vælger forældrene provokeret abort. Smlgn med den efterfølgende figur. Rådata er fra DCCR.



Figur 10—5. Antal fostre med diagnosticeret kønskromosom antalsfejl (X, XXX, XXY, XYY), som ville fødes i fravær af intervention. Beregnet på baggrund af kendte fødselsprævalens-er ud fra de i foregående figur afbildede data.

Såfremt der derfor udføres ~7000 invasive undersøgelser i en fødselsårgang (jf. 1998), kan invasiv fosterdiagnostik i en population, som alene er selekteret efter et alderskriterium, alt andet lige højst føre til 1,4 diagnoser (gennemsnitsværdi) af et Turner foster, som ville fødes i fravær af intervention. Forskellen mellem dette tal, og antallet af fundne ved fosterdiagnostikken, vil under den anførte forudsætning udgøres af fostre, som ville aborteres spontant, selv om forældrene ikke valgte provokeret abort.

Da hjerte- og nyremisdannelser ikke er helt sjældne ved Turner syndrom, vil ultralydscanning for misdannelser medføre en positiv selektion til invasiv diagnostik i 2. trimester, idet forekomsten af hjerte- eller nyremisdannelse er omkring 20% blandt fødte piger med Turner syndrom. Hvis alle graviditeter blev scannet, og med en detektionsrate på 100%, kunne dette teoretisk føre til at identificere årligt omkring 2 tilfælde af Turner syndrom, som ville fødes i fravær af intervention. Med korrektion for hvor mange der faktisk misdannelsesscannes, og for detektionsrater af de pågældende misdannelser, må det reelle tal antages at være under 1 diagnosticeret tilfælde per år.

Der må ligeledes regnes med en positiv selektion til invasiv diagnostik som følge af, at fostre med Turner syndrom kan frembyde nakke-cyster, lymfødeme eller føtal hydrops (væskeophobning), som i nogle tilfælde kan opdages ved ultralydundersøgelse. Nogle af disse graviditeter ville udiagnosticerede fortsætte ind i tredje trimester. Blandt de sidstnævnte er der imidlertid en høj frekvens af intrauterin fosterdød, hvorfor dette kun ville have beskeden virkning for antallet af piger, der levendefødes med Turner syndrom.

Disse ræsonnementer illustrerer det fra fra systematiske undersøgelser velkendte forhold, at næsten alle Turner-graviditeter afsluttes "af naturen" ved, at fostret spontant aborteres.

I praksis har det prænatale tilbud om fosterdiagnostik derfor kun begrænsede konsekvenser for, hvor mange Turnerpiger der levendefødes årligt, idet næppe mere end 3 som ellers ville levendefødes, diagnosticeres ved de prænatale undersøgelser.

10.2.3. ANTAL PROVOKEREDE ABORTER PGA. ALVORLIG KROMOSOMSYGDOM.

De 131 provokerede aborter 1999 pga. kromosom sygdom (se *Figur 10—2*) skønnes på baggrund af ovenstående beregninger, at repræsentere abort af ca. 75 fostre, som ellers ville være født. Efter de konkrete omstændigheder kan det ene eller det andet af disse tal være mest relevant. Hvor det drejer sig om at sammenligne med antallet af utilsigtede tab af raske fostre som følge af de diagnostiske procedurer (se herom det følgende *afsnit 10.3*), er det anset for mest relevant kun at medtage antallet af provokeret abort

af fostre, som ville være blevet født i fravær af fosterdiagnostik.

10.3. TAB AF RASK FOSTER EFTER INVASIV UNDERSØGELSE

10.3.1. TAB AF RASK FOSTER EFTER FOSTERVANDSPRØVE SAMMENLIGNET MED EFTER INGEN INVASIV UNDERSØGELSE

Risikoen for utilsigtet at fremkalde en abort ved en korrekt udført *fostervandsprøve* er belyst i en række undersøgelser, bla. en randomiseret, kontrolleret undersøgelse, hvori 4606 gravide i alder 25-34 år blev fordelt til enten ultralydsvejledt fostervandsprøve (amniocentese) ved 16 gestationsuger, eller en ultralydsscanning med fastlæggelse af gestationsalder³⁶⁹. Der var ca. 1% flere spontane aborter (95% sikkerhedsinterval: 0.3-1.5%) i interventionsgruppen end i kontrolgruppen (*Tabel 10—B, side 145*).

De fleste af de procedurerelaterede aborter vurderedes at have fundet sted inden for de første 3-4 uger efter prøvetagningen. Undersøgelsen fandt desuden, at 1.1% af børnene i interventionsgruppen, mod 0.5% af børnene i kontrolgruppen, havde vejrtrækningsproblemer (respiratory distress) i neonatalperioden. Forskellen på 0.6% mellem de to grupper er beregnet at være statistisk signifikant (95% sikkerhedsinterval 0.1-1.1%)³⁷⁰.

Komplikationer i form af blødning, underlivssmerter og siven af fostervand i fire uger efter prøvetagning/randomisering rapporteredes af 12.1% efter fostervandsprøve mod 5.8% i kontrolgruppen. Bortset fra at der i dag anvendes mindre nåle, er prøvetagningsteknikken ikke siden ændret, og der findes ikke nyere eller større undersøgelser med samme design. Risikotallene fra denne undersøgelse bør derfor fortsat lægges til grund for information af de gravide.

³⁶⁹ Tabor A, Philip J, Madsen M, et al. Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-93

³⁷⁰ Gosden et al, in: Wald N, Leck I (Eds). *Antenatal and Neonatal screening*. O.U.P. 2000.

ABORT EFTER FOSTERDIAGNOSTIK

	Antal pro- cedurer		Samlede føstertab		Forskel (95% CI)
Fostervands- prøve (AC)	2392 100%	=	73 3.2%	=	0.9% (0.3-1.9)
Kontrolgruppe (UL)	2304 100%	=	52 2.3%	=	

Tabel 10—B. Samlet føstertab efter fostervandsprøve (AC) sammenlignet med ingen invasiv undersøgelse+ultralydundersøgelse. Baseret på Tabor et al 1986 samt Gosden et al. 2000.

	Antal pro- cedurer		Samlede føstertab ^b		Forskel (95% CI)
Moderkageprøve (CVS)	1027 100%	=	65 6.3%	=	-0.1% (-2.2- 1.9)
Fostervandsprøve (AC)	1042 100%	=	67 6.4%	=	

Tabel 10—C. Samlet føstertab efter moderkageprøve (CVS) med abdominalt indstik, sammenlignet med fostervandsprøve (AC). Baseret på Smidt Jensen et al 1992.

10.3.2.RISIKO FOR TAB AF RASK FOSTER EFTER MODERKAGEPRØVE SAMMENLIGNET MED FOSTERVANDSPRØVE.

Risikoen for utilsigtet abort efter *moderkageprøve* er ligeledes blevet belyst i en randomiseret undersøgelse i Danmark. I alt 4199 gravide blev randomiseret til transabdominal eller transcervikal fostervandsundersøgelse, respektive transabdominal eller transcervikal moderkageprøve.³⁷¹ Undersøgelsen viste, at hyppigheden af spontan abort var den samme efter transabdominal moderkageprøve, som efter fostervandsundersøgelse (Tabel 10—C, side 145).

I et ofte citeret Cochrane review vurderes moderkageprøven at være signifikant mere risikabel end fostervandsprøven, ligesom der også peges på en overhyppighed af andre problemer³⁷². Cochrane-analysen medtager imidlertid såvel moderkageprøver med transcervikalt indstik, som moderkageprøver med transabdominalt indstik. I den ovennævnte danske undersøgelse (Smidt-Jensen et al 1992) fandtes en højere aborthyppig-

hed efter indstik ved livmoderhalsen (transcervikal) end efter indstik i maveskindet (transabdominalt). Flere andre randomiserede undersøgelser har dog ikke fundet signifikant forskel. En nyligt ajourført metaanalyse vurderer, at *transabdominal moderkageprøve* og *andet trimester fostervandsundersøgelse* har omtrent samme sikkerhed (comparable safety)³⁷³. Moderkageprøve med transcervikalt indstiksmåde anvendes fortsat i mange lande, men ikke i Danmark. Arbejdsgruppen *anbefaler*, at denne reservation over for transcervikalt indstik opretholdes herhjemme.

10.3.3.RISIKO VED TIDLIG FOSTERVANDSPRØVE OG VED TIDLIG MODERKAGEPRØVE

TIDLIG FOSTERVANDSUNDERSØGELSE (TIDLIG AC)

Normalt udføres fostervandsprøve ved 15-17 graviditetsuger, men i flere studier har man prøvet at se, om det var muligt at rykke tidspunktet frem i graviditeten. Baggrunden var, at man ville prøve at kombinere fordelene ved fostervandsprøve (nem, billig, ikke så høj hyppighed af mosaicisme, mulighed for alfafetoprotein bestemmelse) med fordelene ved moderkageprøven (tidlig metode). En række randomiserede eller delvist randomiserede studier er udført siden 1994, herunder en stor canadisk undersøgelse, hvor tidlig fostervandsundersøgelse sammenlignes med sædvanlig moderkageprøve³⁷⁴. En analyse af data herfra viser en signifikant større risiko for utilsigtet føstertab ved tidlig fostervandsundersøgelse og en større risiko for klumpfod hos det fødte barn. Disse observationer er også gjort i en dansk undersøgelse³⁷⁵. En Cochrane oversigt, som er opdateret 1998, konkluderer, at tidlig fostervandsundersøgelse indebærer større risiko for procedureinduceret føstertab og klumpfod end moderkageprøve med addominalt indstik, men også at dette må ses i lyset af bl.a. færre tekniske problemer med metoden, samt muligvis færre hængangiomer blandt

³⁷¹ Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, et al. Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. Lancet 1992;340:1237-44.

³⁷² [Chorion villus sampling versus amniocentesis for prenatal diagnosis \(Cochrane Review\)](#). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002.

³⁷³ Gosden et al., in: Wald N, Leck I (Eds). Antenatal and neonatal screening. O.U.P. 2000;505.

³⁷⁴ CEMAT. The Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. Lancet 1997;351:242-247.

³⁷⁵ Sundberg R, Bang J, Smidt-Jensen S, et al. Randomized study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. Lancet 1997;350:697-703

de fødte børn.³⁷⁶ Udførelse af amniocentese før 13 fulde gestationsuger er den største risikofaktor. En leder i *Lancet* tog på baggrund heraf afstand fra tidlig fostervandsprøve, medmindre der er særlige forhold³⁷⁷. Arbejdsgruppen tilslutter sig denne vurdering. Fostervandsprøve ved 15-17 uger, og moderkageprøve ved 10-13 uger, er med den aktuelle viden de mest sikre fremgangsmåder.

TIDLIG MODERKAGEPRØVE (TIDLIG CVS)

Det er forsøgt at udføre moderkageprøve så tidligt som ved 8-9 uger, men der er i litteraturen rejst mistanke om, at undersøgelsen udført på et så tidligt tidspunkt indebærer en risiko for reduktionsdefekter af arme og ben hos fostret^{378,379}. En international registrering og opgørelse foretaget af WHO kunne dog ikke bekræfte en øget risiko for ekstremitetsdefekter efter moderkageprøve, i hvert fald ikke efter 9 gestationsuger³⁸⁰. Da mistanken ikke på det begrænsede datagrundlag kan anses for endeligt afkræftet, udføres herhjemme som hovedregel ikke længere moderkageprøver før udløbet af fulde 10 gestationsuger. Denne tilbageholdenhed bør fortsat opretholdes, så længe forholdene ikke er afklaret.

10.3.4. SAMLET VURDERING VEDRØRENDE UTILSIGTET ABORT AF RASK FOSTER EFTER INVASIV UNDERSØGELSE

På baggrund af den foreliggende dokumentation må det antages, at der som en utilsigtet følge af invasiv diagnostik tabes 1 rask foster for hver ~100 indgreb, der foretages, selv om undersøgeren er øvet. Således med nuværende aktivitet omkring 70 raske fostre årligt. Dette synes at være uafhængigt af, om det drejer sig om en fostervandsprøve, eller om en moderkageprøve, forudsat at sidstnævnte udføres med såkaldt transabdominal teknik (nålen indføres gennem bugvæggen).

³⁷⁶ [Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling for prenatal diagnosis \(Cochrane Review\)](#). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002.

³⁷⁷ Leder. *Lancet* 1998; 24, 351 (9098):226-7.

³⁷⁸ Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, et al. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days gestation. *Lancet* 1991; 337: 762-3.

³⁷⁹ Burton BK et al. Limb abnormalities associated with chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1992;79:726-730

³⁸⁰ WHO/PACO consultation on CVS. 1999.

Næsten alle invasive fosterdiagnostiske undersøgelser udføres for at påvise eller udelukke alvorlig kromosomsygdom, først og fremmest Down syndrom. Efter de invasive undersøgelser - jf. det tidligere anførte - diagnosticeres/aborteres pga kromosomfejl ca. 75 fostre, der ellers ville være født (tabsforhold ~1:1). Tallene understreger det ønskelige i at opnå en mere pålidelig vurdering af en gravid kvindes risiko for at bære et barn med Down syndrom, og at der udstikkes klare retningslinjer for indikationsstillelsen i det offentlige regi (jf. endvidere *kapitel 6*).

10.3.5. UTILSIGTET FOSTERTAB EFTER INVASIV UNDERSØGELSE FOR MONOGEN SYGDOM.

Sammenlignes antallet af provokeret abort pga. påvist alvorlig monogen sygdom hos fostret (ca 20 årligt (*Figur 10—2, side 142*)) med antallet af invasive undersøgelser der medgår hertil (ca. 140 årlig), kan det beregnes at 0,14 raske fostre tabes for hver provokeret abort der foretages pga. monogen sygdom. Dette illustrerer den høje prædiktive værdi af familiær disposition for monogen sygdom.

10.4. UTILSIGTET ABORT EFTER ULTRALYDSCANNING

Procedurerelateret tab af rask foster ses ikke efter ultralydundersøgelse. Et utilsigtet tab af rask foster vil derimod kunne følge af falsk positive fund. Falskpositive fund forekommer, omend det er sjældent. De fleste falsk-positive fund fører imidlertid ikke til provokeret abort, bl.a. fordi fortsat afklaring (gentagne undersøgelser) korrigerer den primære diagnose. I en stor engelsk prospektiv serie omfattende 2261 ultralydpåviste tilfælde af misdannelse

i en lavrisikopopulation af gravide fandtes ingen tilfælde af abort af et rask foster³⁸¹. I to tilfælde fandtes misdannelsen hos det aborterede foster dog at være væsentligt mindre end antaget på baggrund af ultralydfundene.

Arbejdsgruppen vurderer, at i et ordentligt kvalitetssikret regi vil abort af rask foster i konsekvens af falsk positivt ultralydfund kunne forekomme, men dette vil være meget sjældent.

³⁸¹ Brand IR, Kaminopetros P, Cave M, et al. Specificity of antenatal ultrasound in the Yorkshire Region: a prospective study of 2261 ultrasound detected anomalies. *Br J Obstet Gynecol* 1994;101:392-7.

11. ORDFORKLARING

BEMÆRK: Et kursiveret element i en ordforklaring er selv et opslagsord. Kursiveringen erstatter en eksplicit henvisning hertil.

Hvis et ord/et begreb ikke findes forklaret i listen, vil en forklaring ofte kunne findes via opslag i *Index*.

Abort – provokeret; afbrydelse af et svangerskab ved et medicinsk eller kirurgisk indgreb før 28 fulde uger. I Danmark tilladt indtil udgangen af 12 uger, hvis kvinden ønsker dette; efter 12 uger kan provokeret abort udføres efter samrådsbeslutning på begæring af kvinden, såfremt betingelserne i abortloven er kan anses for opfyldte (jf. Abortlovens §§ 3-4).

Abort - sen; betegnelse for abort efter 12 uger, kan være spontan eller provokeret. Ved sidstnævnte foretages vanligvis igangsætning af fødselslignende proces for at fremprovokere udstødning af graviditetsprodukter fra livmoderen

Abort - spontan; et svangerskab, der spontant går til grunde og udstødes, uden kunstige indgreb.

AC; forkortelse af ordet amniocentese, som er den latinske betegnelse for fostervandsprøve (se denne)

Afficerede individer; individer som har den tilstand, der undersøges for.

Afficeret; dvs. *har* den sygdom, eller *har* den egenskab der testes for (modsat ikke-afficeret).

Agnesi; manglende anlæg af, f.eks. betyder nyreagenesi, at en eller begge nyreanlæg ikke anlægges i fosterlivet.

Allel; variant af DNA-sekvensen på et givet locus. To *homologe gener* kan være helt identiske, eller de kan pga en genmutation være variationer af det samme

grundtema – såkaldt *allele gener*. Hvis de er ens, kaldes personen homozygot på det pågældende locus; hvis de er forskellige, kaldes personen heterozygot på det pågældende locus.

Allele gener; alternative former af et bestemt gen

Amniocentese (AC); Den latinske betegnelse for fostervandsprøve (se denne)

Aneuploid(i); afvigende antal kromosomer

Antalsfejl, -anomali; afvigelse fra det normale antal kromosomer, eksempelvis trisomi (tilstedeværelse af tre, mod normalt to kromosomer, hyppigst er trisomi-21, ”mongolisme”) eller monosomi (mangel på det ene kromosom i et kromosompar).

Anticipering, -pation; betegnelse for at en arvelig sygdom optræder med tiltagende hyppighed og/eller bestandigt lavere debutalder i successive generationer i en familie. Anticiperi ses ved Fragilt X-syndrom, myoton dystrofi, chorea Huntington, mfl.

Autosomal dominant arv; hvis et dominant sygdoms-gen (allel) er lokaliseret på et af de autosomale genloci hos en person, vil den (forudsat fuld penetrans) forårsage sygdom hos vedkommende. Hvis den afficerede person kan forplante sig, vil (statistisk) halvdelen af børnene (uanset køn) arve sygdoms-genet, og selv blive syge. Risikoen for et sygt barn er m.a.o.- i hver graviditet – 50% (odds 1:1). I typiske tilfælde af autosomal dominant sygdomsarv er sygdommen kendt i familien: det gravide par er klar over, at der er en høj risiko allerede inden det første barn sættes i verden. Dette er eksempelvis ofte tilfældet i familier med sygdommen Huntingtons chorea.

Autosomal recessiv; Hvis et sygdoms-gen er autosomal recessivt, er bæreren af en enkelt kopi af genet rask (rask heterozygot), mens en person der har arvet en kopi af sygdoms-genet fra hver af forældrene er syg (syg homozygot). I praksis er forældrene til et sygt barn derfor næsten altid raske anlagsbærere.

Autosomalt kromosom; betegnelse for andre kromosomer end kønskromosomer. Et individ har 22 *autosomale* kromosompar. At en tilstand/sygdom benævnes ’autosomal’ (dominant eller recessiv) indebærer, at genet for tilstanden befinder sig på et af de autosomale kromosomer.

Biopsi; vævsprøve.

Chance; sandsynlighed for en ønsket begivenhed. Kvantiteres på samme måde som *risiko*.

Chorionic Villus Sampling; CVS, moderkageprøve

Cordocentese; navlesnorsblodprøve.

Cut-off niveau; eng. betegnelse for *risikogrænse*: den værdi af et kvantitativt måleresultat, der fastsættes for at skelne mellem positive og negative resultater.

CVS; se *moderkageprøve*

Cytogenetik; undersøgelse af arvelige forhold på den hele celled niveau, f.eks. mikroskopisk undersøgelse af kromosomers antal og struktur.

Deletion; tab af et kromosom-segment (stykke af et kromosom); hvis deletionen er så lille, at den ikke ændrer karyotypen, betegnes den som en mikrodeletion.

Detektionsrate (DR); den andel af de afficerede undersøgte, som tester positivt. Detektionsraten er ”opklaringsprocenten”. Den er testspecifik, dvs. uafhængig af

prævalensen af den tilstand der undersøges for.

Diagnostisk test; (her) en test, hvis resultat kan danne grundlag for beslutning om irreversibel (uomgørlig) intervention, eksempelvis operation eller abort. I fosterdiagnostikken kræver det, at *falskpositive* resultater så godt osm ikke forekommer.

Diskordans; manglende *konkordans*.

DNA; den menneskelige arvemasse (gener)

Dominant; En dominant allel er en allel som maskerer tilstedeværelsen af den anden allel, den recessive, så sidstnævnte ikke bliver udtrykt (opnår ekspression) i *fænotypen*. Dominante alleler opnår fænotypisk ekspression ikke blot når de er homozygot tilstede (AA), men også når de er heterozygot tilstede (Aa).

Dødfødsel; betegnelse for fødsel efter 28 fulde uger, hvor det fødte barn ikke har livstegn efter fødslen (uanset fødselsvægt). WHO registrerer børn, som vejer 1000 gram eller mere, og som ikke viser livstegn efter fødslen, som dødfødte.

Ekspression; den grad, hvormed et gen kommer udtryk i individets fremtoning (fænotype), hos de individer hvor fænotypen påvirkes af genotypen (jf. *penetrans*).

Evacuatio uteri; udtømmelse af livmoderens indhold af foster, moderkage og fosterhinden under eller efter en graviditet. Metoden kan benyttes ved abortus provocatus indtil 12 fulde uger.

Falsk negative; testnegative individer, som reelt er afficeret.

Falsk positive; testpositive individer, som reelt ikke er afficeret.

Falskpositivrate; testpositive, ikke-afficerede individer, som andel af alle undersøgte (som regel angivet i procent). Falskpositiv-raten kan sammenlignes andelen af "uskyldigt mistænkte" i en

opklaringsproces.

Falskpositiv-raten er testspecifik, dvs. uafhængig af prævalensen af den tilstand der undersøges for.

FISH; fluorescerende in situ hybridisering. Diagnostisk metode som hviler på anvendelse af molekulære *prober*, som kun binder sig til specifikke områder af et bestemt kromosom. Proberne er fluorescensmærkede, så de kan iagttages i et egnet mikroskop. Metodens kan anvendes på celler i hvilefase (interfase), og har kort svartid.

Fluorescens-PCR, undersøgelse for udvalgte kromosomtalssygdomme på DNA fra udyrkede celler, hviler på anvendelse af polymorfe DNA-markører som er specifikke for bestemte kromosomer. Kan anvendes på celler i hvilefase (interfase), og har kort svartid.

Fostervandsprøve; udtagning af fostervand ved punktur med en nål indført gennem maveskindet (ultralydvejledt). Udføres oftest ved 15-17 uger.

Fænotype; individets fremtoning, smlgn. *genotype*.

Fødselsrate; antal levendefødte i en given periode (som regel ét år) divideret med hele populationen (anføres som regel i antal per 1000)

Føtal død; at et foster dør i livmoderen

Føtal-; foster-

Gen; anlæg til arvelig egenskab med bestemt lokalisation i et kromosom

Genotype; det genetiske anlæg

Gestationsalder; længden af en igangværende eller afsluttet graviditet, målt fra sidste menstruations første dag (som regel 2 uger længere end længden, målt fra konceptionen). Gestationsalder angives ofte i fulde uger, men kan tillige angives i uger + dage, for eksempel 16 uger + 2

Heterozygot; et individ betegnes som heterozygot med hensyn til et

givet gen, hvis det bærer forskellige allel-former af genet på de homologe kromosomer. Alle har, for hvert gens vedkommende, modtaget ét fra moderen og ét fra faderen. Hvis de er forskellige med hensyn til en given tilstand, betegnes individet som heterozygot for denne tilstand

Homologe gener; hvert gen findes hos et individ, på et givet locus, i to eksemplarer, som udgør et homologt genpar. Det ene gen i et par stammer fra far, det anden fra mor. De har ens positioner (genlocus) på det fædrene, respektive det mødrene homologe kromosom.

Homologe kromosomer; i alle legemets celler, fraset kønscellerne, optræder kromosomerne i par. Parrene betegnes som Homologe Kromosomer, og indeholder identiske loci (lokalisationer), som igen kan rumme identiske eller forskellige alleler af de samme gener.

Homozygot; et individ betegnes som homozygot med hensyn til et givet gen, hvis det bærer samme allel-form af genet på begge homologe kromosomer.

I mange tilfælde er situationen dog mere kompliceret, pga nedsat penetrans og variabel ekspression, nymutationer og gonademosaik.

Ikke-afficerede individer; individer som ikke har den tilstand, der screenes for

Incidens, -rate; tilgangen af nye sygdomstilfælde/afficerede i forhold til populationen og den tid, der har været i risiko for at få sygdommen/blive afficeret. F.eks. angivet som antal per 100.000 per år.

Indekspatient; Se proband

Interfase; "hvilefase", hvor en celle ikke er i færd med at dele sig. I denne fase kan kromosomerne ikke ses i mikroskop.

Interfase-FISH; anvendelse af *FISH* (s.d.) på ikke-delende fosterrepræsentative celler.

ORDFORKLARING

IVF; forkortelse af betegnelsen in vitro befrugtning, hvorved forstås befrugtning af et menneskeligt æg udenfor livmoderen (samme som ”reagensglasmetoden”)

Konkordans; overensstemmelse mellem to eller flere individer mht. et bestemt forhold, f.eks. optræden af en misdannelse.

Kromosom; et kromosom er et meget langt DNA-molekyle, som indeholder hundrededer eller tusinder af gener, samt nogle specialiserede proteiner mv, som giver det rumlig organisation. Det normale antal kromosomer i en kropscelle er 46. De nummereres som par fra 1 til 22., med et heterogent 23. par indeholdende et X og et Y for mænd, mens kvinder har to X-kromosomer i par nr. 23. En kvinde har således 22 par autosomale kromosomer + 1 par kønskromosomer X,X (46, XX). En mand har 22 par autosomale kromosomer + kønskromosomerne X,Y (44, XY). Med undtagelse af mandens X,Y forekommer hvert kromosom således parvis i to versioner, som strukturelt er næsten ens. De udgør et *homologt* kromosompar. Den ene udgave af kromosomet er arvet fra far, den anden fra mor.

Kromosomfejl (-sygdom); der skelnes mellem to former: *antalsfejl* og *strukturfejl*.

Kromosomsygdom; se kromosomanomali.

Kønsbunden **sygdom**; sygdomsmutationen befinder sig på et af kønskromosomerne (X eller Y, som oftest X). Kvinder med en X-bunden recessiv mutation udvikler med få undtagelser ikke sygdommen, da de har to X-kromosomer, og dermed bliver raske bærere af sygdomsanlægget. Mænd har kun ét X-kromosom, og får derfor manifest sygdom hvis de arver mutationen. Typiske for arvegangen er, at *raske mødre får syge drengebørn*. Risikoen for, at en dreng arver sygdommen gennem

en rask anlægsbærende mor er 50%.

Kønskromosom; hos manden X,Y; hos kvinden XX.

Kønskromosomer; X og Y, udgør par nr. 23. Et barn med ét, eventuelt flere Y-kromosom(er) vil fænotypisk være en dreng, mens et barn uden Y-kromosom vil være en pige

Levendefødt; et født individ, som har vist vist livstegn efter fødslen.

Likelihood ratio (LR); sandsynligheden for et bestemt testresultat for et individ med den tilstand, der undersøges for, divideret med sandsynligheden for samme testresultat for et individ uden den tilstand, der undersøges for.

Locus; betegnelse for et *sted* på kromosomet – et gens ”adresse” på kromosomet. Et individ har på hvert locus to identiske eller forskellige sekvenser af et gen (alleler), hvor den ene stammer fra faderen, den anden fra moderen.

Metabolisk **sygdom**; stofskiftesygdom. Eksempelvis Fenylketonuri (Følling).

Mitochondriel **arv**; en lille del af arvemassen findes i mitokondrierne, udenfor cellekernen. Da det befrugtede æg kun modtager mitokondrier fra kvindens æg, vil mandlige afficerede ikke videregive en mitokondriel sygdom til deres børn, mens en kvindelig afficeret vil videregive den til alle deres børn

Moderkageprøve (CVS); vævsprøve af moderkagen. Tages oftest omkring 10-12 uger, foretages ultralydvejledt, og i Danmark altid ved punktur gennem maveskindet. CVS kan på særlige indikationer udføres senere i graviditeten

MOM; forkortet betegnelse for Multiple of the Median. Den målte værdi af en biologisk markør hos en kvinde, divideret med den mediane værdi for markøren hos uafficerede kvinder med samme gestationsalder.

Navlesnorsblodprøve; føtal blodprøve fra navlesnoren under vejledning af ultralyd. Kan udføres efter uge 15, i praksis oftest i uge 19-20

Negativt testresultat; (her) en beregnet risiko efter test, som er mindre end en fastsat *risikogrænse*

Neonatal – tidlig; betegnelse for 1 - 7. levedøgn.

Neonatal periode; betegnelse for 1. - 28. levedøgn.

OANR; odds for at være syg/afficeret, på trods af at testresultatet er negativt (=under en fastsat tærskel). Smlgn. *OAPR*.

OAPR; odds for at være syg/afficeret, hvis testresultatet er positivt (=over en fastsat tærskel). Smlgn. *OANR*.

Odds; et mål for størrelsen af en risiko eller en chance. Fordeler afficerede og ikke-afficerede før, resp. efter et grafisk symbol. Hvis odds er 1:3, er sandsynligheden for at være afficeret $\frac{1}{4}$, og sandsynligheden for ikke at være afficeret $\frac{3}{4}$.

Paritet; Antal gange en kvinde har født, uanset om barnet var levendefødt eller dødfødt

Penetrans; (her) andelen af individer med en bestemt genotype, hos hvilke genotypen opnår fænotypisk ekspression.

Perinatal **periode**; betegnelse for 1. - 7. levedøgn.

Placenta; moderkagen.

Positiv prædiktiv værdi; Antal afficerede individer med positivt testresultat divideret med det totale antal individer med positivt testresultat (dvs. ægte-positive / (ægte-positive + falsk-positive))

Positiv **rate**; proportionen af screenede individer med positivt testresultat

Positivt testresultat; (her) en beregnet risiko efter test, som er større end eller lig med en fastsat *risikogrænse*.

Postneonatal periode; betegnelse for 29. levedøgn – 1 år.

Proband; det (i reglen syge) individ, der danner udgangspunkt for genetisk udredning

Probe; også kaldet DNA-sonde. Et stykke af DNA, som før anvendelse ved diagnostik er gjort kendeligt med f.eks. radioaktivitet eller en farve (hybridisering). Anvendes til at indmærke bestemte områder af et kromosom, hvorved man også uden forudgående dyrkning kan se om cellerne indeholder f.eks. tre kromosom nr. 13 i stedet for normalt to. Proben vil spontant binde sig til den komplementære DNA-sekvens i en prøve.

Prædiktiv værdi; udtrykker hvor stor betydning man kan tillægge et positivt testresultat (positiv prædiktiv værdi) eller et negativt testresultat (negativ prædiktiv værdi). Den prædiktive værdi af en test vil ikke blot afhænge af testens detektionsrate og falskpositivrate, men også af hvor hyppigt forekomsten blandt de undersøgte er af det, der undersøges for. Se *OAPR* og *OANR*.

Prækonceptionel; før undfangelse

Prævalens; antal tilfælde med en given sygdom/tilstand i en population på et givet tidspunkt – bestanden af afficerede.

Prævalensrate; hyppighedsmål; betegner andelen af personer i population, som på et givet tidspunkt eller i et nærmere angivet tidsrum har sygdommen eller i anden forstand er afficeret.

Recessiv; En recessiv allel er en allel, som ikke opnår fænotypisk ekspresion medmindre den er homozygot tilstede (aa). Man taler også om, at dens tilstedeværelse kan maskeres i fænotypen af en anden allel, den dominante.

Risiko – empirisk; en risiko der estimeres ved at sammenligne med erfaringerne, f.eks. erfaringer fra store

familieundersøgelser (induktiv generalisering).

Risiko – testspecifik. Den aldersspecifikke risiko for Down syndrom multipliceret med LR (likelihood ratio) for en eller flere biologiske markører for DS, hvis værdi er bestemt hos den pågældende.

Risiko; sandsynlighed for en uønsket begivenhed. Kan kvantiteres på to måder: som *odds*, f.eks. $1:3 \approx 1$ afficeret individ for hver 3 ikke-afficerede; eller som *sandsynlighedsbrøk*, f.eks. $1/4 \approx 1$ afficeret ud af hver 4. Odds og sandsynlighedsbrøk er blot to udtryk for det samme.

Risikoen for et sygt barn er 25%, hvis begge i parret er raske anlægsbærere, mens risikoen for et barnet selv bliver rask anlægsbærer (heterozygot) 50%, og chancen for at barnet bliver rask uden anlæg er 25%. Eksempler er cystisk fibrose, mange sjældne arvelige stofskiftesygdomme, samt de arvelige hæmoglobinsygdomme.

Risikogrænse; den værdi, i forhold til hvilken et testresultat klassificeres som *positivt* eller *negativt*.

Risikotal; (her) talværdien af en kvindes *testspecifikke risiko*, udtrykt som et *odds*.

Sandt negativt resultat; Et negativt testresultat hos en person, som ikke har sygdommen eller i en anden testrelevant henseende ikke er afficeret (f.eks. ikke er bærer af et afficeret foster).

Sandt positivt resultat; et positivt testresultat hos en person, som har sygdommen eller i en anden testrelevant henseende er afficeret (f.eks. er bærer af et afficeret foster).

Screening; et offentligt sundhedstilbud, hvor medlemmer af en bestemt befolkning eller befolkningsgruppe, som ikke nødvendigvis selv mener at have behov for undersøgelse, stilles et spørgsmål eller tilbydes en under-

søgelse, med det umiddelbare formål at identificere personer, som vil blive tilbudt yderligere undersøgelse eller behandling/intervention.

Screeningtest; en test, der kan klassificere de undersøgte i skarpt adskilte (diskrete) kategorier (udfaldsrum), i reglen to ($\approx$ binær rangskala-test). Alle *diagnostiske* tests er screeningtests, fordi de kan adskille mellem rask/syg (afficeret/ikke-afficeret) – diskontinuert variation. En test med kontinuert variation bliver først til en screeningtest, hvis der fastsættes en *risikogrænse* (*cut-off* værdi), i forhold til hvilken testresultatet kan vurderes som positivt (over) eller negativt (under).

Selektion; udvælgelse af bestemte genotyper på bekostning af andre, som følge af ydre (environmentale) faktorer. Kan være positiv (genotypen favoriseres på populationens niveau), eller negativ (genotypen hæmmes på populationens niveau).

Sensitivitet; sensitivitet betegner det samme som *detektionsrate*. Sidtnevnte betegnelse bør foretrækkes, fordi den som hovedregel tillader en mere anskuelig fortolkning.

Skjult arv; betegnelse for ”arvegangen” ved autosomal recessiv sygdom.

Specificitet; sandsynligheden for at teste negativt, givet at man ikke er afficeret (odds for negativt resultat, hvis ikke-afficeret, $ONR \sim A$). Begrebet anv. opr. i biokemisk laboratoriediagnostik. I andre sh. kan det forekomme uanskueligt. Den undersøgte vil være mere interesseret i sandsynligheden for ikke-afektion, givet at testen er negativ ($O \sim ANR$), eller i sandsynligheden for at afektion *selv om* testen er negativ (*OANR*).

Spædbarn; betegnelse for et barn i første leveår.

ORDFORKLARING

Strukturfejl; afvigelse fra den normal struktur af et eller flere kromosomer, f.eks. pga. deletion (mangel på et, oftest mindre, stykke af et kromosom)

Translokation; udveksling af genetisk materiale mellem to kromosomer, der som regel har forskelligt nummer i karyotypen.

Trisomi; syndrom med ét ekstra kromosom, f.eks. Trisomi 21 (Mongolisme) hvor der findes tre, i stedet for normalt to, kromosom nr. 21, eller Trisomi 13 (Patau syndrom).

Villus; moderkagens trevler.

12.INDEKS

A

Abort;4;11;17;29;34;39;41;43;44;
45;53;79;83;84;120;122;126;13
8;139;140;141;142;143;144;145;
146;147;148

Abort

(provokeret);11;29;30;34;53;62;8
4;87;91;123;126;139;140;141;14
2;143;144;146

Abortloven;29;139;142;147

Aldersgruppe;69;80;81

Alderskriterium;11;12;17;19;21;
22;28;31;32;33;35;38;41;42;48;5
4;55;58;64;65;68;74;75;76;77;80
;82;83;143

ALFAFØTOPROTEIN;24;3
6;38;40;42;67;75;96;98;99;133;1
45

Alvorlig;12;13;14;18;24;25;30;3
4;38;42;43;52;60;86;87;94;96;97
;101;104;106;110;112;120;131;1
38;139;140;141;144;146

Anencephali;24;36;37;87;92;98;
139

Anlægsbærer;14;29;54;60;111;11
5;116;117;120;123;133

Anlægsbærerdagnostik;14;29;54
;60;111;115;116;117;123;133

Antalsfejl;61;147

Antalsfejl (kromosomer);61;147

Arvelige monogene
sygdomme;13;25;29;34;38;82;85
;96;100;101;104;108;110;111;13
1;132;133;142

Autonomi;10;11;18;19;41;45;50;
51;57;59;124

Autosomal dominant
(arvemåde);94;95;100;101;102;1
07;108;109;110;117

Autosomal
recessiv;25;94;95;100;104;107;1
11;112;113;114;115;116;118;124
;147;150

B

Betænkning

803;17;35;36;38;39;41;45;53;84;
98;99;115;120;124

Blodprøve;10;12;14;19;22;24;26
;28;30;31;36;42;47;51;54;55;56;
58;65;66;67;72;75;76;77;80;81;8
2;83;117;127;149

BPD (gestation);25;67;99

Bugvægsdefekt;85;87;93;98

C

Certificering;27

Choriongonadotropin;67;70;72;7
5

CR (gestation);67;105

CVS (direkte);23;28;88

Cystisk

fibrose;13;25;49;60;100;102;104
;110;114;115;116;117;118;119;1
20;121;122;123;124;125;132;13
3;150

Cystisk fibrose (monogen
sygdom);25;60;100;102;104;110;
113;114;115;116;117;118;119;12
0;121;122;123;124;125;132;133

D

DEFEKTER

(ÅBNE);24;36;92;97

detektionsrate;11;12;18;25;54;64
;65;66;68;69;70;71;72;73;74;75;
76;77;78;79;98;99;111;118;124;1
36;144;150

Diagnostisk;23;53;54;75;97;98;9
9;126;128;130;131;136;148

Dominant;94;95;100;101;102;10
7;110;111;117;147

Doubletest;22;73;74;75;81;82

Down;14;21;22;23;25;29;31;32;
34;36;37;39;40;41;48;49;51;52;5
6;57;58;60;61;62;63;64;65;66;67
;68;69;70;71;72;74;75;76;77;78;
79;80;81;82;85;97;98;117;122;1
28;129;130;142;146;150

Down

syndrom;13;14;21;22;23;25;29;3
1;32;33;34;36;37;39;40;41;51;52
;56;57;58;60;61;62;63;64;65;66;
67;68;69;70;71;72;73;74;75;76;7
7;78;79;81;82;85;86;97;98;117;1
22;128;130;142;144;146

Duchenne

muskeldystrofi;38;100;102;107;1
10;132

F

falskpositivrate;11;12;25;55;64;6
5;66;68;69;70;71;72;73;74;75;76
;77;78;79;99;117;119;150

Familiehistorie;62;97;110;111

Fetal Medicine
Foundation;27;71;73

Fluorescens-

PCR;23;28;30;88;129;130;131;1
48

Forebyggelse;11;17;18;28;39;40;
44;45;109;120;121;122;124

Fostertab;11;12;18;21;22;23;24;3
5;43;49;51;53;56;57;63;82;83;10
2;119;126;144;145;146;147;149;
150

Fostervandsprøve;23;35;42;52;6
9;74;89;100;126;127;128;129;14
5;146;147;148

Fragilt X syndrom;102;107;147

Frit valg;14;125

Fætter-
kusine;95;96;112;113;114;119;12
3;124

G

gestationsalder;23;27;31;37;42;6
6;67;68;69;70;82;99;135;138;13
9;144;149

Gestationsalder;22;23;25;26;27;3
1;36;37;42;66;67;68;69;70;82;99
;134;135;138;139;144;149

H

Handicap;11;18;34;36;38;43;44;
45;53;57;60;112;113;120;125;12
6;128;136;139;140;141

Helbredelig;24;106;123;138

Hjertefejl;61;62;85;88;89;95

Hjertemisdannelse;61;62;85;88;8
9;91;93;95

Huntingtons

chorea;100;102;107;108;117;147
hurtigmetoder;13;23;28;32;33;88
;129

Hurtigmetoder;13;23;28;32;88;1
29

INDEKS

Hæmoglobinsygdom;13;25;60;105;114;117;119;120;121;122;124;125;150

I

Ikke-vide (ret);10;11;43;47;57
Indikation (konkret);49;55;60;115
Information;11;13;15;17;18;19;20;21;24;26;31;38;41;42;43;44;45;46;47;48;50;51;52;54;56;57;58;59;61;68;73;78;84;96;97;104;110;123;128;133;138;144
Informeret valg;12;13;17;18;19;20;21;28;29;30;31;32;33;41;42;43;45;51;57;58;59;60;70;78;82;121;124;125;138
Informreret valg;13;17;19;24;25;28;30;32;33;43;45;47;52;60;67;77;78;82;83;84;98;103;124;131;132;141;144
Inhibin;75;76
Integreret (test);43;72;75;76;77;104
Integritet;10;11;18;43;45;50;57;124
Interfase-FISH;28;148
Intervention;11;17;18;26;27;39;44;50;53;64;69;72;74;91;120;126;129;143;144;148;150
Intestinale atresier;87;89
Invasiv;10;11;12;13;15;21;22;23;25;26;28;29;30;31;32;33;35;39;40;41;42;46;51;52;53;55;56;57;58;59;63;64;65;67;68;74;76;77;78;79;80;82;83;88;110;119;126;127;128;132;133;138;141;143;144;145;146
Invasive;10;11;12;13;15;21;22;23;25;26;28;29;30;31;32;35;42;46;55;56;58;64;67;68;74;77;78;79;80;82;83;119;126;127;128;132;133;141;143;146

K

Karyotype;28;88;128;129;130;131;147;151
Kernefamilie;25;60;115;116
Klinefelter;61;63;143
Kommissorium;15;17;30;34
Konsekvenser;20;24;58;138;146
Kromosomfejl;4;21;23;34;35;36;38;53;61;62;94;126;146;149
kvalitet;25;27;28;30;69;71;72;73;80;81;126;131

Kvalitet;26;27;32;33;43;126;136
Kønsbunden;38;100;102;104;106;110;110
Kønsbunden (arvemåde);100;102;104;106;110;149
Kønskromosomfejl;29;131

L

Læbe-ganespalte;85;87;90;95

M

Markør;16;22;25;27;28;36;56;65;66;67;68;69;70;71;72;73;74;75;76;80;82;97;98;99;115;130;131;132;148;149;150
Meddelelse (SST);17;21;38;40;42;45;46;90;127;128
Median;26;27;67;71;72
Metoder;11;12;22;23;31;34;35;36;54;58;97;129
Metodeudbud;13;32;33;42;59;134;135;137;145;146
Mindstekrav;25;31
Misdannelse;4;20;24;29;30;42;62;84;85;86;87;88;90;92;94;95;96;97;112;114;137;138;140;141;142;146;149
Misdannelser;13;14;15;24;29;31;32;33;34;36;37;38;42;53;54;58;60;82;84;85;86;87;88;89;90;92;94;95;96;97;98;101;112;113;121;123;126;128;133;134;135;136;137;138;139;140;141;142;143;144;146
Modelberegning;74;76;77;78;79;81;83
Moderkageprøve;23;28;35;52;74;88;126;127;128;129;145;146;147;149
MoM;27;67;70;98;99;149
Monogene sygdomme: sen debut;104;107; tidlig debut;104;105;106;111
Multivariat;66;67;74
Mutation;34;60;100;101;102;104;107;108;109;111;114;115;116;117;118;123;131;132;133;149

N

Nakkefold;12;14;22;26;31;36;67;70;71;72;73;75;76;77;79;80;83
Nakkefoldscanning;12;14;22;26;31;36;67;70;71;72;75;76;77;80
Neuralrørsdefekt;25;41;85;91;92

;95;96;97;98;99;122
Næseben;67;73

O

OANR;54;64;78;79;81;99;111;118;119;131;149;150
OAPR;54;59;60;64;65;78;79;81;99;118;119;131;149;150
Odds;12;21;22;52;53;54;55;56;57;59;60;61;63;64;65;69;74;78;79;80;81;84;85;96;97;99;109;110;111;114;115;116;117;118;119;124;125;131;137;147;149;150

P

Paradigme;11;44;45;46;51
PERSPEKTIV (FOSTERDIAGNOSTIK);1
9;20;29;31;32;33;125
Praktiserende;13;17;19;20;28;30;31;32;40;42;46;48;49;66;102;110;120;123;124;131;136
Praktiserende læge;13;17;19;20;28;30;31;32;33;40;42;46;48;66;102;110;120;124;131;136
Provokeret abort;29;53;62;84;87;91;123;126;139;140;141;142;143;144;146;147
Prædiktiv;12;64;65;70;79;99;104;110;111;114;119;124;135;149;150
Prædiktiv værdi;12;64;70;79;99;110;111;114;119;124;149;150

R

Ret til at vide;10;11;43;45;47;57;58;61;84
Risiko;3;4;11;12;13;14;15;17;19;21;22;24;25;26;28;29;31;32;33;34;35;36;38;39;41;42;43;46;47;48;49;51;52;53;54;55;56;57;58;59;60;61;62;63;64;65;66;67;68;69;73;74;80;81;82;83;84;85;86;88;89;90;91;94;95;96;97;98;99;104;108;109;110;111;112;113;114;115;116;117;118;119;120;123;124;131;137;138;139;140;144;145;146;147;148;149;150
Risikogrænse;12;26;40;55;60;63;65;69;70;74;75;76;77;78;79;80;81;82;83;98;99;115;125;147;149;150
Risikovurdering;3;4;11;12;13;15;21;26;28;29;31;32;34;35;36;46;4

INDEKS

7;48;49;54;56;58;59;60;68;82;83
;84;97;98;115;123

Rygmarvsbrok;24;36;38;85;88;9
2;93;98

S

Sandsynlighed;52;53;54;66;85;1
09;115;118;147;150

Scanning;10;22;31;37;56;98;99;
134;135;137;138;142

Screening;10;11;12;17;18;19;20;
21;31;36;39;44;46;47;48;49;50;5
1;52;53;54;55;57;58;63;65;67;69
;70;74;80;82;97;98;99;105;106;1
07;109;110;115;116;118;119;120
;121;122;124;128;129;136;144;1
45

Screeningtest;49;50;51;52;65;80;
150

Seglcelleanæmi;106;119;123

Selvbestemmelsesret;10;11;13;1
4;17;18;31;32;33;41;43;46;49;50
;57;59;65;80;97;124;125

Skjult arv;49;111;112;124

Skjult arv (autosomal recessiv
arvemåde);25;100;104;107;111;1
12;113;114;115;118;124

Spina bifida;36;92;93;98;99

Spiserørsatresi;89;90

Stamcelletransplantation;105;106
;107

Steno-Fallot;87;88;89

Stofskiftesygdom;40;41;45;100;1
01;104;105;110;114;116;132;149
;150

Stofskiftesygdomme (arvelige
monogene);40;41;45;100;101;10
4;105;110;114;116;149

Sundhedsstyrelsen;3;4;11;12;14;
15;16;17;18;20;25;26;27;28;31;3
8;40;41;45;46;50;52;56;58;69;92
;121;134;135;138

Svangreomsorgen;11;18;24;42;4
3;47;48;120;121;124;134;138

Sygdom;10;11;18;20;25;29;34;3
5;38;42;43;47;48;49;52;53;57;60
;62;85;87;88;94;95;96;100;101;1
02;104;105;106;107;108;109;110
;111;112;113;114;115;116;117;12
0;125;131;132;133;138;139;140;
141;146;147;148;149;150

Syndrom
(Down);13;14;21;22;23;25;29;31
;32;33;34;36;37;39;40;41;48;51;
52;56;57;58;60;61;62;63;64;65;6
6;67;68;69;70;71;72;74;75;76;77
;78;79;81;82;85;97;98;117;122;1
28;130;142;144;146

Syndrom (Klinefelter);63;143

Syndrom
(Turner);61;62;63;128;130;143;1
44

Syndrom (VACTERL);90

Syndrom (VATER);90

T

Tab (af rask
foster);21;22;23;35;55;64;65;67;
77;79;80;83;92;120;128;130;133
;139;144;145;146;147

Thalassæmi;60;105;106;117;119;
120;122;123;124

Tidligt
debuterende;104;105;106;107;10
9;111

Translokation;29;62;63

Triplettest;22;25;30;36;42;55;68;
69;70;73;75;76;77;78;80;81;82;8
3;143

Trisomi;23;34;61;62;63;72;85;86
;87;93;129;130;131;133;139;142
;143;147

Truncus arteriosus;88;89

Tuberøs sklerose (monogen

sygdom);102;107

Turner;61;62;63;128;130;143;14
4

Turner

syndrom;61;62;63;128;130;143;
144

U

Udvælgelse;10;13;18;19;28;31;4
3;46;47;48;57;59;75;76;150

Ultralyd;12;14;22;24;29;36;37;5
3;60;65;67;70;75;82;84;96;97;98
;99;109;126;134;135;136;137;13
8;143;144;145;146

Univariat;66

Univentrikulære defekter;89

V

VACTERL;90

VATER;90

Vejledning

(SST);15;17;18;38;41;42;43;45;4
6;48;50;57;70;74;84;91;92;96;97
;98;99;110;111;117;120;121;124;
126;129;131;134;135;138;145;1
46

Ventetid;36;129

Vide (ret);43;45;47;57;58;61;84

W

Wiskott-Aldrich;107

Ø

øget

risiko;12;14;17;25;29;35;41;42;4
6;47;53;54;62;73;84;89;96;97;10
4;109;110;113;115;124;138;146

Økonomi;13;31;32;33;115;116;1
18

Østriol;67

Å

Åbne defekter;24;36;92;97

13.TABELLER OG FIGURER

13.1.TABELLER

Tabel 3—A (side 45)..... 18

Tabel 3—B (side 50)..... 20

Tabel 3—C (side 39)..... 21

T 33

Tabel 4—A.Odds for at føde et barn med Down syndrom fordelt efter den gravides alder ved fødslen. Risikoen stiger bestandigt stejle med alderen, men der er ikke noget bestemt ”knæk” på kurven – m.a.o. ikke nogen biologisk bestemt eller ”naturlig” aldersgrænse..... 37

Tabel 4—B Alderskriteriet (35-års reglen) blev i Danmark fastsat på baggrund af en rentabilitets-analyse, som gengives her. UD = omkostninger ved forebyggelse (screening) i mio.kr.; IND = undgåede udgifter ved behandling og pleje i mio. kr. Der er foretaget afrunding af tal. 39

Tabel 5—A. Forskellen mellem forebyggelsesparadigme og selvbestemmelsesparadigme , belyst med udvalgte karakteristika..... 45

Tabel 5—B. Sundhedsstyrelsens vejledning 1994 – uddrag vedrørende udvælgelseskriterier. 46

Tabel 5—C. Forskellige anvendelser af en screeningstest i og uden for et screeningsregi (-program). Jf. også tabel 5-D). 50

T 52

Nogle eksempler på anvendelser af screeningstests i og udenfor et screeningsregi (jf. tabel 5-C) A=Diagnostik (screening); B=Risikoundersøgelse (screening); C=Diagnostik (ikke screening); D=Risikoundersøgelse (ikke screening)..... 52

Tabel 6—A. Erfaringer fra opfølgning til 21-års alderen af levendefødte med Down syndrom. Baseret på Noble 1998. RR=relativ risiko... 62

Tabel 6—B. Alderskriteriets effektivitet og prædiktive værdi. Detektionsrate, falskpositivrate og odds for at føde et barn med DS ved positivt, hhv negativt testsvar, fordelt efter forskellige aldersgrænser, bl.a. det officielle alderskriterium i DK . Beregnet for en population med aldersfordeling som danske gravide 1998..... 64

Tabel 6—C .Eksempler på biologiske markører som kan anvendes for at kvantitere risiko for at føde et barn med Down syndrom, fordelt efter anvendelse i 1. trimester og/eller 2. trimester. 67

Tabel 6—D. Oversigt over risikoundersøgelser samt mulige invasive diagnostiske undersøgelser for kromosomsygdom hos fostret, fordelt efter gestationsuge(r) hvor undersøgelsen bedst foretages..... 74

Tabel 6—E. Detektionsrate (% af alle DS i undersøgte graviditeter) som funktion af risikogrænse (cut-off), og fordelt efter test (arbejdsgruppens modelberegning) 77

Tabel 6—F. Falskpositivrate (% af alle undersøgte) som funktion af risikogrænse (cut-off), og fordelt efter test (arbejdsgruppens modelberegning). 77

Tabel 6—G. Odds for at føde et barn med DS, givet positiv test (OAPR) som funktion af risikogrænse (cut-off), og fordelt efter testmetode og risikogrænse (arbejdsgruppens modelberegning). 79

Tabel 6—H. Odds for at føde et barn med DS, givet negativ test (OANR) som funktion af risikogrænse (cut-of), og fordelt efter test (arbejdsgruppens modelberegning). 79

Tabel 6—I. Betydning af høj/lav risikogrænse (cut-off værdi) for OAPR (odds for affektion hvis positiv test), OANR (odds for affektion trods negativ test), samt for DR (detektionsrate) og FPR (falskpositivrate). 79

Tabel 6—J Nakkefold+double (1.trim.), teststyrke parametre og prædiktive odds fordelt efter den gravides aldersgruppe. Fast risikogrænse = 1:250 (arbejdsgruppens modelberegning). Bemærk: nederste række i tabellen viser de beregnede vejede

TABELLER

gennemsnit for alle gravide under ét. Yderste højre kolonne: kvindens a priori aldersrisiko (før testen). .. 81	tante, niece, nevø; R3=fætter,kusine. MZ=monozygot. Hvis tallene blev opdelt efter enkeltmisdannelsens art, ville spredningen være betydelig. Eksempelvis R1(mor): 1,5-18%. Kilder 95	biokemisk markørundersøgelse (serum-AFP niveau), eller biofysisk markørundersøgelse (undersøgelse for ultralyd markører). DR= detektionsrate; FPR= falskpositivrate; OAPR= odds for affektion, givet positiv test; OANR= odds for affektion trods negativ test. 99
Tabel 6—K Test: triple (2.trim.): teststyrke parametre og prædiktive odds fordelt efter den gravides aldersgruppe. Fast risikogrænse = 1:250 (arbejdsgruppens modelberegning). Bemærk: nederste række i tabellen viser de beregnede vejede gennemsnit for alle gravide under ét. Yderste højre kolonne: kvindens a priori aldersrisiko..... 81	Tabel 7—B. Gentagelsesrisiko ved neuralrørsdefekt (gennemsnitstal). R1=far, mor, søster,bror; MZ = monozygot (enægget) tvilling; R2=onkel, tante, niece, nevø; R3=fætter,kusine. Kilder. 95	Tabel 8—A. Incidens i fødselsårgangen og procentvis andel af nymutationer ved nogle autosomal dominante (AD) og X-bunden recessive (XR) sygdomme. Væsentligst baseret på Vogel & Motulsky 1986, pp. 418-19, jf. 443,445. 102
Tabel 6—L. Test: double (1.trim.): teststyrke parametre og prædiktive odds fordelt efter den gravides aldersgruppe. Fast risikogrænse = 1:250 (arbejdsgruppens modelberegning). Bemærk: nederste række i tabellen viser de beregnede vejede gennemsnit for alle gravide under ét. Yderste højre kolonne: kvindens a priori aldersrisiko (før testen). .. 81	Tabel 7—C. Gentagelsesrisiko ved læbe-ganespalte (gennemsnitstal). MZ = monozygot (enægget) tvilling; R1=far, mor, søster,bror; R2=onkel, tante, niece, nevø; R3=fætter,kusine. 95	Tabel 8—B. Risiko for monogen arvelig sygdom blandt slægtninge til en syg person, fordelt efter sygdommens arvemåde. Efter Vogel & Motulsky 1986 (modificeret)..... 110
Tabel 6—M. Hvilke gravide kan drage nytte af en biologisk markørundersøgelse? 82	Tabel 7—D. Risiko for fødsel af et barn med neuralrørsdefekt (ND), hhv for fødsel af et barn med alvorlig misdannelse uanset art, fordelt efter probandens slægtskabsgrad. 97	Tabel 8—C. Beregnede a priori risici (relative risici) i ægteskaber mellem fætter og kusine, sammenlignet med risici blandt ubeslægtede forældre (blodgruppe 0 er ikke sygdom). Figuren illustrerer, at jo mere hyppig bærertilstand er, jo mindre betyder beslægtet partnervalg – og omvendt. 113
Tabel 6—N. undersøgelser, fordelt efter undersøgelse (test) og testens risikogrænse. Beregningstekniske forudsætninger: alle gravide vælger testen, alle test positive vælger invasiv undersøgelse, og antal og aldersfordeling af gravide = DK 1998 (arbejdsgruppens modelberegning). 83	Tabel 7—E. Effekten af datoskanning (UL-bestemmelse af fostrets BPD) på falskpositiv raten af AFP-undersøgelse for Spina bifida, fordelt efter risikogrænse (cut-off). GA= gestationsalder..... 99	Tabel 8—D. Cystisk fibrose og etnicitet, belyst ved anlægsbærer frekvens og relativ hyppighed af delta-F508 mutation fordelt efter etno-geografisk baggrund. På baggrund af N.I.H.
Tabel 7—A. Gentagelsesrisiko ved medfødt hjerte misdannelse (gennemsnitstal). R1=far, mor, søster,bror; R2=onkel,	Tabel 7—F. Effekten af datoskanning (UL-bestemmelse af fostrets BPD) på detektionsraten af AFP-undersøgelse for Spina bifida, fordelt efter risikogrænse (cut-off). GA= gestationsalder..... 99	
	Tabel 7—G Vurdering af risiko for spina bifida, fordelt på	

TABELLER

Consensus Statement (USA).....	114	Tabel 9—A. Forekomst af mislykket prøve (sample failure) og mislykket laboratorie procedure (laboratory failure) efter fostervandsprøve (AC) eller moderkageprøve (CVS). Randomiseret undersøgelse. Baseret på Smidt-Jensen et al 1992.....	128	Baseret på Smidt Jensen et al 1992.....	145
Tabel 8—E. Pris for anlægsbærerdiagnostik per potentielt fundet syg ved prænatal diagnostik.	116	Tabel 9—B. Kvantitativ fluorescens PCR (amnion- PCR): detektionsrater, falskpositiv rater samt prædiktive odds under forskellige antagelser. Baseret på Levett LJ et al 2001.....	131		
Tabel 8—F. Detektionsrate, falskpositivrate og prædiktive odds for fødsel af et barn med cystisk fibrose, hvis undersøgelse for delta-F508 mutation hos begge i parret er positiv, respektive negativ.....	117	Tabel 9—C. Udvalgte detektionsrater for for en mere omfattende (standard) og en mindre omfattende (booking scan minimum) undersøgelse for misdannelser. Kilde: RCOG	136		
Tabel 8—G. Odds for at føde et barn med cystisk fibrose, fordelt efter resultat af test for anlægsbærerstatus (delta F508 mutation) hos den gravide og/eller dennes partner/ægtefælle, samt på uoplyst anlægsbærerstatus hos én i parret. Baseret på Brandt et al 1994.	117	Tabel 9—D. Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende misdannelsesscanning i 1994 (Vejledning om prænatal information, rådgivning og undersøgelse) og i 1998 (Retningslinjer for svangreomsorgen).	138		
Tabel 8—H. Detektionsrate, falskpositivrate og prædiktive odds for fødsel af et barn med beta- thalassæmi hvis testen er kombination af MCV og Hb-elforese, rask bærerfrekvens er 5%, og kun den ene i parret testes. Hvis partner også tester positivt, falder OAPR til ~1:3. I 5000 ubeslægtede graviditeter vil detekteres ~1 afficerede fostre; i 5000 fætter-kusineægteskaber vil detekteres ~15.	119	Tabel 10—A. Uddrag af Abortlovens bestemmelser.	140		
Tabel 8—I. Økonomi ved anlægsbærerscreening for cystisk fibrose blandt gravide. Efter Nielsen et al 2002 (simplificeret).....	122	Tabel 10—B. Samlet fostertab efter fostervandsprøve (AC) sammenlignet med ingen invasiv undersøgelse+ultralydunder søgelse. Baseret på Tabor et al 1986 samt Gosden et al. 2000.....	145		
Tabel 8—J. Sammenligning mellem cystisk fibrose og betathalassæmi (udvalgte parametre).	123	Tabel 10—C. Samlet fostertab efter moderkageprøve (CVS) med abdominalt indstik, sammenlignet med fostervandsprøve (AC).			

13.2.FIGURER

Figur 1—1	11
Figur 1—2	13
Figur 3—1	19
Figur 3—2	19
Figur 3—3	20
Figur 3—4 (side 75)	22
Figur 3—5 (side 55)	22
Figur 3—6 (side 127)	23
Figur 3—7 (side 129)	23
Figur 3—8 (side 135)	24
Figur 3—9 (side 134)	24
Figur 3—10 (side 116)	25
Figur 3—11 (side 72)	27
Figur 3—12 (side 142)	29
Figur 3—13 (side 142)	29
Figur 3—14. Økonomi – overslag	32
Figur 4—1. Udvikling i antal årlige invasive undersøgelser, fordelt på fostervandsprøve (AC) og moderkageprøve (CVS), samt på summen af disse. Datakilde Dansk cytogenetisk centralregister.	35
Figur 4—2. Andel af gravide, som tilbydes invasiv diagnostik efter et alderskriterium, set over tid. Alderskriteriet 35 år ved graviditetens indtræden er sammenlignet med en hypotetisk højere aldersgrænse (36½ år), samt en hypotetisk lavere aldersgrænse (34 år og 3 måneder).	41
Figur 4—3. Udvikling i antallet af årligt levendefødte med Down syndrom, såfremt der ikke havde været fosterdiagnostik. Stigningen afspejler ændring i den	

aldersmæssige sammensætning, med stigende gennemsnitsalder af de gravide.	41
Figur 4—4. Antal årligt levendefødte med Down syndrom, sammenlignet med forventet antal, hvis der ikke havde været fosterdiagnostik. Udjævnede gennemsnit for de angivne tidsintervaller.	41
Figur 5—1. Andel af kvinder ≥ 35 år, som accepterede invasiv diagnostik, fordelt efter år. En sikker forklaring af det mærkbare fald i tilslutning, særligt i sidste halvdel af 1990'erne, kendes ikke. Det er muligt, at debat om fosterdiagnostik/risiko, samt øget anvendelse af andre undersøgelser (f.eks. misdannelsesscanning, triplettest o.a.) har været medvirkende årsager	48
Figur 5—2. Prædiktiv værdi af positivt/negativt testresultat hos en 40-årig gravid (test: nakkefold +blodprøve, tærskel 1:250)	55
Figur 5—3. Prædiktiv værdi, jf. 5-2, kvinden 33 år.	55
Figur 5—4. Prædiktiv værdi, jf. 5-2, kvinden 25 år.	55
Figur 5—5. Kun invasiv diagnostik (moderkage- eller fostervandsprøve) kan give sikker påvisning eller udelukkelse af kromosomfejl.	56
Figur 5—6. Hyppighed af alvorlig sygdom/handicap, eksemplificeret med udvalgte enkeltdiagnoser og diagnostiske kategorier. Kun alvorlige tilstande er medtaget. NB: logaritmisk akse.	60

Figur 6—1. Fordeling af IK blandt 21-årige med Down syndrom. Efter Noble 1998.	62
Figur 6—2. Relativ aldersfordeling af gravide der ikke føder et barn med Down syndrom (ikke afficerede) og af gravide der føder et barn med Down syndrom (afficerede), i en population sv.t. danske gravide 1998.	64
Figur 6—3 Illustration af LR (likelihood ratio). Der ses tænkte relative frekvensfordelinger for en testvariabel (risikomarkør) i afficerede og ikke-afficerede graviditeter. LR-faktoren er forholdet mellem y_2 og y_1 ved den faktisk målte værdi af variabelen (efter Wald 2000).	67
Figur 6—4. Normaliserede fordelinger af risici i en gruppe af ikke-afficerede, og i en gruppe af afficerede. Risikotærsklens placering (her 1:290) bestemmer såvel detektionsrate som falskpositivrate.	68
Figur 6—5 Sammenhæng mellem middel forudsagt risiko og prævalens af Down syndrom. Baseret på retrospektiv analyse af blodprøver i et materiale med kendt udfald af alle graviditeter. Test: Triple+1. Efter Wald et al 1997.	69
Figur 6—6 Billedfremstilling af fostret ved ultralyd. Pilen viser det område der kaldes "nakkefold". FASTER Trial Website (USA)	71
Figur 6—7. Mediandrift - eksempel på intraobservatør variation. □ = intervention, som fører til stabilisering af	

FIGURER

undersøgerens median (midtværdi). Copenhagen 1'st trimester study (Wøjdemann et al 2001).. 72	der ses defekt lukning af bageste hvirvelbue. Til venstre "okkult" tilstand. Til højre ses udposning af brok, men uden at der er rygmarvs væv i brokket (meningocele)..... 92	Figur 8—2. Andel af nymutation og hyppighed blandt levendefødte af en række autosomal dominante og kønsbunden recessive sygdomme. En mere detaljeret oversigt fremgår af tabel 8-A..... 102
Figur 6—8. Teststyrke diagram (detektionsrate og falskpositivrate beregnet som funktion af variabel risikogrænse (cut-off)). Aldersfordeling = fødende DK 1998. Den rette linje nederst i diagrammet viser effekten af en "test" med rent tilfældig udvælgelse. 75	Figur 7—5 Spædbarn med rygmarvsbrok s.f.a. spina bifida (myelomeningocele). Desuden ses meget stort hoved-omfang som følge af hydrocephalus (Arnold- Chiari malformation)..... 92	Figur 8—3. Simulering af genetisk flaskehalseffekt. Fire populationer på hver ti individer. En farve (stregtype) repæsenterer en population. Hvis en streg rammer top- eller bundlinje, har populationen mistet sin variation på dette genlocus. Kun frekvens af den ene af to alleler er vist (idet $A+a=1$). Efter Dean 1998. 103
Figur 6—9. Sammenhæng mellem antal invasive undersøgelser og antal diagnosticerede Down syndrom. Fordelt efter risikogrænse i interval 1:50 — 1:500. Beregningsgrundlag: triplestest, DK 1998..... 78	Figur 7—6. a-f. Stort omphalocele, gradvist omdannet til et ventralhernie, slutteligt operativt behandlet (Nord.Lærebog i Pædiatri, Munksgaard 1967). 93	Figur 8—4. Andel af medfødte stofskiftesygdomme som var helt refraktære (ubehandlelige), havde delvist behandlingsrespons, eller kunne behandles kurativt (effektivt behandlelige) i 1983. Baseret på 65 tilfældigt udvalgte stofskiftesygdomme. Smlgn. figur 8-5. Baseret på data i Treacy et al 1995. 105
Figur 6—10. Antal invasive undersøgelser per diagnosticeret DS ved forskellige valg af risikotærskel. 78	Figur 7—7. Skønnet procentuel fordeling af alvorlige misdannelser, efter organsystem. Samlet prævalens blandt fødte omkring 15 per 1000. 94	Figur 8—5. Behandlingsrespons 1993, smlgn 1983-tal i figur 8..... 105
Figur 6—11. Antal invasive undersøgelser per ekstra diagnosticeret DS, ved en nedsættelse af risikotærsklen med ét trin på den viste skala ("marginal cost"). 78	Figur 7—8. Skønnede absolutte hyppigheder af alvorlige misdannelser jf. figur 7-7, opgjort som antal per 1000 børn. 94	Figur 8—6. Typiske infarktaldre blandt homozygote og heterozygote for monogen familiar hyperkolesterolæmi, samt blandt andre, relateret til antal low density lipoprotein (LDL) receptorer og LDL- koncentration i plasma (efter Vogel & Motulsky 1986). 108
Figur 7—1. Skøn over fordeling af misdannelser efter årsag. 86	Figur 7—9. Den prædiktive værdi af familiehistorien: omtrentlige odds for at føde et barn med en alvorlig misdannelse, uanset arten, fordelt efter a priori odds og odds ved familiære fortilfælde (positiv test), respektive ikke familiære fortilfælde (negativ test).. 97	Figur 8—7. Eksempel på autosomal dominant arvegang. Generationer
Figur 7—2. Procentandel af dødsfald som var associeret med medfødt anomali, fordelt efter alder. Baseret på Yang et al 1997..... 86	Figur 8—1. Monogene dødsårsager som procentuel andel af alle dødsårsager, alle aldersklasser. Data fra ref.1, tabel II. Baseret på godt 29 mio. amerikanske dødsattester..... 100	
Figur 7—3. Overlevelse med og uden operation for Steno- Fallot Tetralogi. Kilde: Yale School of Medicine (USA). 88		
Figur 7—4. Tværsnit af ryggrad og rygmarv (skitse)., hvor		

FIGURER

overspringes ikke. Både hunkøn og hankøn afficeret (odds 1:1). 111	kvinder. Efter Weatherall 2000..... 119	indsat aht. sort-hvid gengivelse). 129
Figur 8—8. Eksempel på X-bundet recessiv arvegang: syge drenge med en syg bedstefar; raske mødre med syge drengebørn; ingen syge piger. Ingen far-til-søn transmission. 111	Figur 8—14. Kumulerede behandlingsomkostninger for en enkelt patient med thalassæmi, fordelt efter ingen jernkelerende behandling, suboptimal jernkelerende behandling, og optimal behandling. Baseret på WHO ekspertgruppe 1999. 122	Figur 9—5. Invasive undersøgelser i Danmark udført på mistanke om monogen arvelig sygdom (familiar forekomst), fordelt på år. Kilder: SST og DCCR. 132
Figur 8—9. Eksempel på skjult arv (autosomal recessiv), hvor der kræves mutation af begge alleler på et genlocus, for at sygdom manifesterer sig. Forældrene til en syg er begge raske anlagssbærere. 111	Figur 8—15 af adspurgte som i forsk. undersøgelser valgte eller ville vælge provokeret abort, fordelt efter udvalgte sygdomme/ misdannelser mv. Spredning (vertikale linjer) samt gennemsnit af flere us. *Markering angiver holdningsundersøgelse blandt familier med afficerede, øvrige afspejler faktiske valg. Primærref. i Wertz 1993. 123	Figur 9—6. Ultralydsscanning. Den hurtige udvikling af apparaturet, med tiltagende detaljeskarphe i vævsfremstillingen, kan illustreres af disse beslægtede projektioner fra 1985, 1990 og 1995 (efter Woo)..... 134
Figur 8—10. Forekomst af alvorlig medfødt sygdom eller udviklingsdefekt mv. blandt 0-1 årige, fordelt efter om forældrene er ubeslægtede eller nærtbeslægtede (fætter-kusine)..... 112	Figur 9—1. Invasive undersøgelser 1970-1998: alle invasive, samt fordelt på fostervandsprøve (AC) og moderkageprøve(CVS). Kilde: DCCR. 127	Figur 9—7. Andel af danske gravide, som uden at være i risikogruppe bliver tilbudt en ultralydsscanning, fordelt på undersøgelsestype (arbejdsgruppens enquête). 135
Figur 8—11. En gravid kvinde (II-5) har en alvorligt syg nevø (III-2). Kvinden ønsker at få sikkerhed for, at hun ikke er bærer af det samme arveanlæg (eksempel 1). 116	Figur 9—2. 127	Figur 9—8. Andel af danske gravide, som blev tilbudt misdannelsesscanning (12-19 uger). Data fra SST (1990), FS Jørgensen (1995), samt arbejdsgruppens enquête (2000). 135
Figur 8—12. Den prædiktive værdi af at begge i parret tester positivt (OAPPR), respektive begge tester negativt (OANNR) ved undersøgelse for delta-F508 mutation (cystisk fibrose). De viste svarmuligheder er ikke udtømmende (jf. tabel 8-G). 117	Figur 9—3. Eksempel på en karyotype, hvor kromosomerne er ordnet parvist. Da der er et Y-kromosom, er det en dreng. 128	Figur 9—9. Risiko ved rutinemæssig ultralyd sammenlignet med selektiv ultralyddiagnostik, belyst ved en række udviklingsparametre hos børn t.o.m. skolealder. De lodrette stiplede linjer angiver 95% sikkerhedsinterval for relativ risiko. De vandrette bjælker angiver odds beregnet af Cochrane efter petometoden. 137
Figur 8—13. Fordeling af røde blodlegemers middelcellevolumen hos gravide, fordelt på kvinder som var anlagssbærere for beta-thalassæmi, og andre	Figur 9—4. Eksempel på hurtigmetode (FISH): forskellige kromosomer identificeres ved fluorescensmærkede prober, med forskellige farve. Her: tre kromosom-21 identificeret ved rødt fluorescerende problem - trisomi-21, Down syndrom (kræver farve-gengivelse, se web-version; pilemarkering	Figur 10—1. Ensidig og dobbeltsidig læbespalte (øverst), respektive ensidig

og dobbeltsidig læbe-
gumme-ganespalte
(nederst). Sidstnævnte
indebærer bl.a. at mundhule
og næsehule ikke er adskilte
rum. 141

Figur 10—2. Provokeret abort
efter abortlovens §1, stk. 1
nr.3, 1995-1999 incl.
Fordelt på monogene
arvelige sygdomme (mono),
kromosom anomalier
(krom), samt øvrige årsager
(misd.oa). Baseret på
oplysninger fra
Abortankenævnet, DCR og
SST abortregister..... 142

Figur 10—3. Diagnosticerede
Down syndrom $\approx$ antal abort
pga. DS, fordelt på antal før,
respektive efter korrektion
for det spontane fostertab.
Beregnet på data fra DCCR.
..... 142

Figur 10—4. Antal
diagnosticerede fostre med
kønskromosom
antalsanomali (X, XXX,
XXY, XYY) 1974-1998
(DCCR). Ved skønsvist
75% af disse vælger
forældrene provokeret abort.
Smlgn med den
efterfølgende figur. Rådata
er fra DCCR. 143

Figur 10—5. Antal fostre med
diagnosticeret
kønskromosom antalsfejl
(X, XXX, XXY, XYY),
som ville fødes i fravær af
intervention. Beregnet på
baggrund af kendte
fødselsprævalens-er ud fra
de i foregående figur
afbildede data. 143