

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

mandationer. Flertallet af skifningerne blev foretaget uden for dagtid og af speciallæger.

Korrespondance: *Jakob Ibsen Vedtofte*, Anæstesi- og operationsklinikken 4231, HovedOrtoCentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: vedtofte@rh.dk

Antaget: 21. juni 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Scarlett M, Crawford-Sykes A, Nelson M. Preoperative starvation and pulmonary aspiration. *W Ind Med J* 2002;51:241-5.
- Lindahl SGE. Not only towards enhanced preoperative comfort. *Anesth Analg* 2001;93:1091-2.
- Crenshaw JT, Winslow EH. Preoperative fasting: Old habits die hard. *Am J Nurs* 2002;102:36-44.
- DASAIMs rekommandationer vedrørende faste og tørste. *DAS INFO* 1998;4:5-7.
- Ljungqvist O, Søreide E. Preoperative fasting. *Br J Surg* 2003;90:400-6.
- Maltby JR. New guidelines for preoperative fasting. *Can J Anesth* 1993;40:113-7.
- Ræder JC. Aspirationsprofylakse – præoperativ faste. *Tidsskr Norsk Lægefor* 1993;113:472-4.
- Kaller SK, Everett LL. Potential risks and preventive measures for pulmonary aspiration. *Anesth Analg* 1993;77:171-82.
- Pandit SK, Loberg KW, Pandit UA. Toast and tea before elective surgery? A national survey on current practice. *Anesth Analg* 2000;90:1348-53.
- Murphy GS, Ault ML, Wong HY et al. The effect of a new NPO policy on operating room utilization. *J Clin Anesth* 2000;12:48-51.
- Ruberg RL. Role of nutrition in wound healing. *Surg Clin North Am* 1984;64:705-14.
- Klein JD, Hey LA, Yu CS et al. Perioperative nutrition and postoperative complications in patients undergoing spinal surgery. *Spine* 1996;21:267-82.
- Windsor JA, Hill GL. Protein depletion and surgical risk. *Aust N Z J Surg* 1988;58:7115.
- Talati J, Shameem M, Khursild M. Nutritional parameters predicting postoperative infections. *J Pak Med Assoc* 1988;38:3-6.
- Phillips SJ. Physiology of wound healing and surgical wound care. *ASAIO J* 2000;46:2-5.
- Eriksson LI, Sandin R. Fasting guidelines in different countries. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:971-4.
- Goresky GV, Maltby JR. Fasting guidelines for elective surgical patients. *Can J Anesth* 1990;37:493-5.
- Søreide E, Fasting S, Ræder JC. New preoperative fasting guidelines in Norway. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:799.

Invasiv prøvetagning ved prænatal diagnostik sent i første trimester – sekundærpublikation

En international randomiseret undersøgelse

J. Philip, MD, R.K. Silver, MD, R.D. Wilson, MD, E.A. Thom, PhD, J.M. Zachary, SCI.ASS, P. Mohide, MD, M.J. Mahoney, MD, J.L. Simpson, MD, L.D. Platt, MD, E. Pergament, MD, PhD, D. Hershey, MD, K. Filkins, MD, A. Johnson, DO, L.P. Shulman, MD, J. Bang, MD, S. MacGregor, DO, J.R. Smith, MD, D. Shaw, MB, R.J. Wapner, MD, & L.G. Jackson, MD, for the NICHD EATA Trial Group*

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Center,
Føde- og gynækologisk Afdeling, Ultralyklaboratoriet og
Forskningssenheden for Prænatal Diagnostik

Resumé

Introduktion: I en randomiseret undersøgelse blev sikkerhed og nøjagtighed af tidlig amniocentese (AC) og sen chorion villus-biopsi (CVS) i 11.-14. graviditetsuge undersøgt. Tidsrammen bliver stadig mere relevant på grund af tidlige screeningstilbud til gravide kvinder.

Materiale og metoder: De to metoder blev sammenlignet hos gravide, der ønskede prænatal diagnostik. Primært udfald blev

defineret som antallet af fostertab og for tidlige fødsler før 28. uge ved cytogenetisk normale graviditeter.

Resultater: I alt 3.775 gravide blev randomiserede, 1.861 til AC, 1.914 til CVS. Grupperne var sammenlignelige. Over 99,6% fik den undersøgelse, de var randomiserede til og 99,9% blev fulgt til efter graviditetens afslutning. Primært udfald var 2,1% for CVS-gruppen og 2,3% for AC-gruppen. Dog var hyppigheden af spontane fostertab før 20. uge og provokerede aborter af procedurerelaterede årsager forhøjet på grænsen til signifikans. Hyppigheden af fund af fostre med klumpfod var forhøjet fire gange ved AC ($p = 0,2$) for hele materialet i uge 13. Data for uge 14 var utilstrækkelige.

Diskussion: AC i 13. graviditetsuge medfører en signifikant større risiko for fødsel af et barn med klumpfod end CVS, ligesom der synes at være en forhøjet risiko for utilsigtet fostertab.

Trods stigende adgang til screening for medfødt fostersygdom er der fortsat behov for både amniocentese (AC) og chorion

villus-biopsi (CVS) til prænatal diagnostik. AC og CVS anvendes trods den kendte, lille risiko, både når der er en kendt forøget risiko for sygdom hos fosteret, og når screening for fostersygdom har vist en statistisk høj risiko for fostersygdom.

Risikoen ved AC i 15.-18. uge ligger på 0,3-1,5% [1], formentlig omkring 0,5%. Risikoen ved CVS i 10.-12. uge angives at være af samme størrelsesorden [2]. Risikoen ved begge metoder omkring 13.-14. uge angives, dog kun på grundlag af observationsstudier [3], at være af samme størrelsesorden. I herværende arbejde er den relative risiko og effektivitet ved tidlig AC og »sen« CVS fundet i en randomiseret undersøgelse, hvor indgrebene er foretaget på sammenlignelige tidspunkter. Resultaterne er af stor betydning på grund af den stigende anvendelse af ultralydskanning og biokemisk screening for fostersygdom i første trimester, hvor et abnormt screeningsvar ofte vil foreligge sent i første trimester.

Materiale og metoder

Protokollen blev godkendt af de etiske komiteer på de 14 deltagende centre. Helsinki-deklarationens regler blev overholdt. Inklusionskriterier var gravide på 34 år og derover, kvinder, der tidligere havde haft trisomigraviditeter, og kvinder med positivt trisomiscreeningsresultat i den aktuelle graviditet.

Vi nåede ikke at undersøge de planlagte 6.200 graviditeter inden for undersøgelsesperioden, men kun 3.698, bl.a. fordi gravide i uge 11 og 12 ikke som planlagt kunne deltage i hele perioden. Det blev nemlig under opstarten klart, at der var forøget risiko for fødsel af et barn med klumpfod (talipes equinovarus) ved amniocentese i 11.-12. uge [4, 5]. Mere end 90% af prøverne blev derfor taget i 13.-14. uge.

Hvis en ultralydundersøgelse viste, at graviditeten var normal, og begge procedurer var mulige, blev den gravide kvinde randomiseret telefonisk via et interaktivt talende computersystem. Kun trænedede operatører blev accepteret. Der blev anvendt lokale rutiner for prøvetagning.

Det primære undersøgelsesmål var hyppigheden af fostertab eller for tidlige fødsler før 28 uger (196 dage) ved cytogenetisk normale graviditeter. Otteogtyve uger blev valgt ud fra en antagelse om, at fostertab efter dette tidspunkt er uafhængig af tidligere invasive procedurer. Sekundære undersøgelsesmål omfattede alle fostertab, neonatal død, oligohydramnios, gestationsalder ved fødslen, intrauterin væksthæmning, *respiratory distress syndrome* (RDS) samt ekstremitetsmisdannelse og andre misdannelse, herunder klumpfod.

Opfølgning skete pr. telefon til kvinden 2-3 uger efter prøvetagningen og efter fødslen. Udskrivningskort blev rekvireret fra fødestedet og evt. fra en neonatalafdeling. Alle børn, hos hvem man havde mistanke om ekstremitetsmisdannelse, blev set af en ortopæd.

Data blev løbende sendt til og overvåget af biostatistisk center, George Washington University, hvor man også foretog de statistiske analyser.

Resultater

Fra januar 1997 til december 2001 blev 6.370 gravide forespurgt om deltagelse, 3.803 sagde ja, og 3.775 blev randomiseret. I alt 334 blev randomiseret i starten i uge 11 [3] og uge 12 (331). Resten, 3.441, blev randomiseret i henholdsvis uge 13 (2.446, 64,8%) og uge 14 (995, 26,3%). 87% blev rekrutteret på H:S Rigshospitalet, 7% på amerikanske centre og 6% på canadiske centre. Mere end 99% blev inkluderet i materialet på grund af alder (≥ 34 år). CVS- og AC-gruppen adskilte sig kun fra hinanden ved en enkelt af 11 undersøgte demografiske kriterier. En lidt højere andel af CVS-gruppen havde haft en tidligere abort eller en for tidlig fødsel (44,6% mod 39,7%; $p = 0,004$). 99,6% af dem, der var randomiserede til CVS, og 99,8% af dem, der var randomiserede til AC, fik den pågældende procedure.

Graviditetsudfaldet kendes for 3.770 af de 3.775 graviditeter (99,9%). Der blev fundet 72 cytogenetiske abnormiteter, 34 i CVS-prøver og 38 i AC-prøver. Der indtraf to kønsdiagnostiske fejl blandt AC-prøverne, den ene var forårsaget af tilblending af maternelle celler til amnionvæsken, årsagen til den anden er ukendt. I alt 3.698 havde normale kromosomer. De cytogenetisk normale graviditeter blev anvendt ved analyse af graviditetsudfald.

Det primære udfald blev som nævnt defineret som hyppigheden af graviditetstab og fødsel før 28. graviditetsuge. Udfaldet var ens for de to grupper uanset gestationsuge. I uge 13 var primært udfald for CVS-gruppen 2% (24 ud af 1.216), og i AC-gruppen var det 2,4% (28 ud af 1.177) (Tabel 1). I uge 14 var de tilsvarende tal 1,6% (otte ud af 50) og 2,1% (ti ud af 483).

Der var ikke forskel i primært udfald mellem operatører, der udførte mange indgreb, og operatører, der udførte få indgreb (hhv. 2,0% og 2,2%). Der blev udført 21 provokerede aborter på cytogenetisk normale graviditeter: ti efter AC og 11 efter CVS. Fem ud af de ti aborter i AC-gruppen syntes at være direkte relateret til proceduren (amnionbånd og amnionvæskesivning), mens kun en ud af 11 aborter (for tidlig hinderuptur) i CVS-gruppen var det. Lægger man disse seks procedurerelaterede provokerede aborter til antallet af spontane aborter før 20. graviditetsuge, finder man, at risikoen for fostertab før 20. uge er omtrent dobbelt så stor ved tidlig AC som ved CVS (relativ risiko (RR) = 2,07, konfidensinterval (CI) 0,97, 4,40; $p = 0,0054$), dvs. på grænsen til signifikans.

Blandt graviditetskomplikationerne var amnionvæskesivning før 20. graviditetsuge hyppigere forekommende efter AC end efter CVS. Blodtryksforhøjelse og præeklampsi var hyppigere forekommende efter CVS. Dette vil blive gjort til genstand for en senere publikation.

Der forekom fire gange hyppigere klumpfod hos fosteret efter AC end efter CVS, nemlig tre efter CVS (0,16%) og 12 (0,16%) efter AC ($p = 0,017$) (Tabel 2). Alle blev opereret undtagen en. De fleste klumpfodder i AC-gruppen opstod efter prøvetagning i 13. graviditetsuge. Når der blev observeret amnionvæskesivning i AC-gruppen var klumpfodshyppig-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Graviditetsudfald hos en cytogenetisk normal kohorte efter randomisering.

	Sen chorion villus-biopsi N=1.878		Tidlig amniocentese N=1.820	
	n	%	n	%
<i>Fostertab eller fødsel før 28 uger (primært udfald)</i> . . .	39	2,1	42	2,3
Spontan fostertab før 20 uger	15	0,8	22	1,2
Dødfødsel eller neonatal død 20-27 uger	10	0,5	7	0,4
<i>Provokerede aborter</i>				
Procedurerelaterede	1	0,1	5	0,3
Elektive på grund af uønsket graviditet/ængstelse . . .	5	0,3	2	0,1
Medfødte misdannelser	5	0,3	3	0,2
Levendefødte under 28 uger, overlevede	3	0,2	3	0,2
<i>Fostertab fra 28 uger</i>				
Intrauterin fosterdød eller dødfødsel	3	0,2	7	0,4
Neonatal død	3	0,2	0	0,0
<i>Levendefødte fra 28 uger, overlevede</i>	1.833	97,6	1.771	97,3

heden 3,2% og 0,4% uden siven ($p = 0,002$). Signifikant siven, dvs. siven diagnosticeret af en læge, blev beskrevet i tre ud af de 12 klumpfodstilfælde efter AC. Hyppigheden var 17,7%, når siven var signifikant, men kun 0,51%, når den ikke var lægekonfirmeret ($p = 0,001$). Ser man på alle foddeformiteter er forskellen i risiko fortsat signifikant større efter AC end efter CVS. Der var ikke andre forskelle i misdannelseshyppighed mellem de to grupper.

Diskussion

I denne randomiserede undersøgelse er CVS og AC foretaget på samme tidspunkter i graviditeten. Det betyder, at baggrundshyppigheden af spontan abort og for tidlig fødsel før 28. uge samt malformationer og andre graviditetskomplikationer i de to grupper er direkte sammenlignelige; herved bliver også det primære udfald efter de to forskellige invasive procedurer direkte sammenligneligt.

Det må forventes, at flere og flere får foretaget tidlig screening for fostertrisomi og andre misdannelser. 13.-14. gravid-

tetsuge er det tidspunkt, hvor kvinder, der ved screening viser sig at have forhøjet risiko for fostersygdom, skal tage stilling til invasiv fosterundersøgelse. Derfor er kendskab til risikoen ved invasive prøver på dette tidspunkt vigtig. Trods den reducerede størrelse af materialet i forholdet til målsætningen var der mere end 50% styrke til at afsløre en 50% ændring i primært udfald og næsten 95% styrke til at afsløre en fordobling.

Resultatet var, at AC i 13. graviditetsuge i denne cytogenetisk normale kohorte medførte en signifikant øget risiko (0,76%) for fødsel af et barn med klumpfod sammenlignet med CVS (0,16%) ved samme gestationsalder. Klumpfod forekommer hos 0,1-0,3% af baggrundsbefolkningen.

Sammenholdes vore fund med fundene i litteraturen, synes risikoen for klumpfod at være omvendt proportional med gestationsalderen. I en canadisk undersøgelse [5] var klumpfodshyppigheden 1,6% efter AC i 11+0-12+6-gestationsaldergruppen og 0,1% i 15+0-16+6-gestationsaldergruppen. *Sundberg et al* [4] fandt en større risiko for klumpfod efter AC op til 88 dage (12+2 uger) end efter CVS. Vi har fundet en øget risiko fra

Tabel 2. Hyppighed af klumpfod (talipes equinovarus) i forhold til gestationsalder ved invasiv procedure (antal kvinder/totalt antal, %).

	Uge 11		Uge 12		Uge 13		Uge 14	
	kvinder/ total	%	kvinder/ total	%	kvinder/ total	%	kvinder/ total	%
<i>Randomiseret til tidlig amniocentese</i>								
Herværende undersøgelse (2004)	0/2	0,0	2/158	1,3	9/1.117	0,8	1/483	0,2
CEMAT (1998) (Canadian Study)	6/687	0,9	22/1.040	2,1	1/112	0,9	–	
<i>Sundberg et al</i> (1997) [4]	5/124	4,0	4/328	1,2	0/76	0,0	–	
Total	11/813	1,4	28/1.526	1,8	10/1.365	0,7	1/483	0,2
<i>Randomiseret til sen chorion villus-biopsi</i>								
Herværende undersøgelse (2004)	0/1	0,0	0/160	0,0	2/1.216	0,2	1/501	0,2
<i>Observationsstudier</i>								
<i>Nikkila et al</i> , 2002 [6]	2/32	6,2	8/971	0,8	9/1.753	0,5	1/713	0,1
<i>Yoon et al</i> , 2001 [7]	1/104	1,0	10/875	1,1	8/1.484	0,5	3/1.032	0,3

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

13+0-13+6 uger, og resultaterne af to nye observationsundersøgelser [6, 7] støtter denne omvendte proportionalitet for graviditetsalder og risiko for klumpfod. Den forøgede klumpfodsrisiko skyldes formentlig en reduktion i fostervandsmængden efter AC. Sandsynligheden for at føde et barn med klumpfod steg som nævnt, når der var mistanke om eller konstateret siven af fostervand. Dette er også konstateret af andre.

Vi fandt ikke større risiko for fostertab/for tidlig fødsel ved 28 uger ved CVS (2,1%) end ved AC (2,3%). De lave tab kan formentlig tilskrives de store krav til operatørernes erfaring og den omhyggelige ultralydskanning inden randomisering. Ser man imidlertid på tabstallene før 20 graviditetsuger og medtager de fremkaldte aborter, der skyldtes formodede procedureproblemer, får man lige knap statistisk signifikant øget risiko efter tidlig CVS. I det canadiske studium [5] fandt man en forøget risiko for fostertab efter tidlig AC i 11+0-12+6 gestationsuge. Det samme gjorde *Nicolaides et al* [8] i et delvist randomiseret studie, mens *Sundberg et al* i et randomiseret studie [4] ikke fandt forøget fostertabsrisiko. *Sundberg et al* måtte dog standse deres projekt før tiden, da de som de første fik mistanke om en øget risiko for klumpfod ved tidlig AC, et fund, som de canadiske forskere hurtigt bekræftede. I herværende undersøgelse var materialet for lille til at bekræfte en øget risiko for fostertab.

Konklusion

Vi fandt en statistisk signifikant øget risiko for klumpfod ved AC i 13. graviditetsuge. Materialet muliggjorde ikke at påvise eller udelukke den samme risiko i 14. uge. Vi fandt en tendens til øget tidligt graviditetstab relateret til fostervandsniveauet.

Transabdominal CVS bør foretrækkes ved tidlig invasiv prænatal diagnostik før 14+0 gestationsuger.

Korrespondance: *John Philip*, Berlingsbakke 11, DK-2920 Charlottenlund.
E-mail: joph@gentofte.dk

Antaget: 20. september 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse fra *John Philip*: Jeg vil gerne takke alle de mange gravide kvinder, som deltog i projektet, og som accepterede risikoen for at medvirke til at muliggøre bedre rådgivning og korrekt håndtering fremover. Danmark er et af de få lande, hvor randomiserede undersøgelser kan gennemføres i dag. Der skal rettes en særlig tak til de mange medarbejdere, som gennem mere end otte år har gjort en stor indsats for at gøre dette projekt muligt. En helt speciel tak til sekretær *Anne-Grete Sidenius*, ildsjælen, uden hvem det ikke var lykkedes. Jeg takker også de mange medarbejdere på Kromosomlaboratoriet og Ultralydlaboratoriet, som har medvirket til projektets gennemførelse gennem mere end otte år. Tak til H:S Rigshospitalets direktion, fordi jeg fik mulighed for at fortsætte arbejdet med projektet efter min pensionering.

*) Supported by NICHD Grant Nos. R01 HD31991 and HD32109 and the Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment, National Board of Health, Denmark.

This article was first reported in the *Obstetrics and Gynecology* 2004;103:1164-73.

Litteratur

1. Tabor A, Philip J, Madsen M et al. Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-93.

2. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J et al. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992;340:1237-44.
3. Crandall BF, Kulch P, Tabsh K. Risk assessment of amniocentesis between 11 and 15 weeks: comparison to later amniocentesis controls. *Prenat Diagn* 1994;14:913-9.
4. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S et al. Randomised study of the risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997;350:697-703.
5. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet* 1998;351:242-7.
6. Nikkila A, Valentin L, Thelin A et al. Early amniocentesis and congenital foot deformities. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:129-32.
7. Yoon G, Chernos J, Sibbald B et al. Association between congenital foot anomalies and gestational age at amniocentesis. *Prenat Diagn* 2001;21:1137-41.
8. Nicolaides K, Brizot Mde L, Patel F et al. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks' gestation published erratum appears in *Lancet* 1994;344:830. *Lancet* 1994;344:435-9.