

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

- Gekas J, Gondry J, Severine M et al. Informed consent to serum screening for Down syndrome: are women given adequate information? *Prenatal Diag* 1999;19:1-7.
- Jaques AM, Bell RJ, Watson L et al. People who influence women's decisions and preferred sources of information about prenatal testing for birth defects. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:233-8.
- Lou S. Et godt tilbud: en kvalitativ interviewundersøgelse af gravides viden om og holdninger til fosterdiagnostik. Århus: Institut for Folkesundhed, Afdeling for Epidemiologi, Aarhus Universitet, 2005.
- Kvale S. *Interviews*. Thousand Oaks, CA: Sage, 1996.
- Hammersley M, Atkinson P. *Ethnography: principles in practice*. London: Routledge, 1997.
- Werner O, Schoepfle GM. *Systematic fieldwork*. Vol. 1. Newbury Park: Sage, 1987.
- Creswell JW. *Research Design*. Thousand Oaks, CA: Sage, 2003.
- Thagaard K. *Systematikk og innlevelse*. Bergen: Fagbokforlaget, 2003.
- Spradley JP. *The ethnographic interview*. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1979.
- Bertelsen AMH, Gohr C. Den gode fødsel: en antropologisk analyse af fødselsfortællinger anno 2004. DSOG, 2004.
- Oliver S, Rajan L, Turner H et al. Informed choice for users of health services: views on ultrasonography leaflets of women in early pregnancy, midwives and ultrasonographers. *BMJ* 1996;313:1251-3.
- Thornton JG, Hewison J, Lilford RJ et al. A randomised trial of three methods of giving information about prenatal testing. *BMJ* 1995;311:1127-30.
- Marteau TM, Kidd J, Michie S et al. Anxiety, knowledge and satisfaction in women receiving false positive results on routine prenatal screening: a randomised controlled trial. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1993;14:185-96.
- Eneroth B. Hur mäter man 'vackert'? Göteborg: Natur och kultur, 1984.

Infertilitet og medfødte misdannelser – sekundærpublikation

Læge Jin Liang Zhu, adjungeret lektor Olga Basso,
læge Carsten Obel, reservelæge Camilla Bille &
professor Jørn Olsen

Aarhus Universitet, Afdeling for Epidemiologi, Institut for Folkesundhed, Center for Epidemiologisk Grundforskning, National Institutes of Health, Epidemiology Branch, National Institute of Environmental Health Sciences, Department of Health and Human Services, Maryland, USA,
Skejby Sygehus, Gynækologisk/obstetrisk Afdeling, Perinatal Epidemiologisk Forskningsenhed,
Syddansk Universitet, Center for Forebyggelse af Medfødte Misdannelser, og
UCLA, School of Public Health, Department of Epidemiology

Resume

Resultater af undersøgelser tyder på, at behandling for infertilitet kan øge risikoen for medfødte misdannelser. Med data fra Den Nationale Fødselskohorte »Bedre Sundhed for Mor og Barn« sammenlignede vi misdannelseshyppigheder for børn født af par med nedsat frugtbarhed i en behandlet og en ikkebehandlet gruppe. Denne sammenligning viste næsten samme misdannelseshyppighed i de to grupper. Den øgede hyppighed af medfødte misdannelser skyldes måske mere den bagvedliggende lidelse end selve behandlingen.

Infertilitet, defineret efter den tid, det tager et par at opnå en graviditet, har en hyppighed på ca. 15%, hvis ventetidsperioden sættes til mere end 12 måneder [1]. Et stigende antal par behandles for ufrivillig barnløshed [2], men det er uklart, i hvor høj grad det skyldes bedre muligheder for behandling eller et stigende antal ufrivilligt barnløse. De vigtigste mulige

forebyggelige faktorer er indtil videre overvægt, fedme og rygning. Da rygehyppigheden er på retur selv i Danmark, vil vi forvente færre par af ufrivilligt barnløse med denne ætiologi, hvorimod meget tyder på, at fedmeepidemien fortsat er aktiv, og den kan, som rygning, måske også ramme næste generation.

Der forskes intenst i mulige bivirkninger knyttet til infertilitetsbehandling, men størstedelen af denne epidemiologiske forskning er desværre ikke designet på en måde, der gør det muligt at adskille en bivirkningseffekt af behandling fra en effekt af den tilgrundliggende lidelse, den nedsatte fertilitet. De fleste studier er *confounded by indication*, fordi de bruger kontrolgrupper af par med normal fertilitet.

I dette studie undersøger vi hyppigheden af medfødte misdannelser som en funktion af infertilitet, hvad enten de berørte par blev behandlet eller ej. Vi bruger data fra Den Danske Fødselskohorte »Bedre Sundhed for Mor og Barn« (BSMB) [3, 4].

Materiale og metoder

Vi udtrak oplysninger fra de 85.381 kvinder, der fra den 1. juni 1997 til den 1. februar 2003 deltog i det første af fire planlagte telefoninterview, der var en del af BSMB [3]. I dette interview blev de spurgt om, hvor længe de havde været om at blive gravide. Hvis de havde en ventetid på seks måneder eller mere, blev de ligeledes spurgt, om de havde været i behandling for barnløshed, og hvilken behandling de havde modtaget.

Alle deltagerne i BSMB blev koblet til Landspatientregisteret (LPR) for at få data om fødslen og sygdomme i barnealderen. Vi ekskluderede derefter alle graviditeter, der endte i abort, dødfødsel eller triplefødsel. Tilbage var 61.249 enkeltfødte børn og 3.156 tvillinger.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Medfødte misdannelser hos børn efter en ventetid på graviditet på mere end 12 måneder (TTP > 12 måneder) og infertilitetsbehandling.

Malformationer	Antal (%) børn født af fertile par (TTP ≤ 12 måneder) (gruppe A; n = 50.897)	Børn af infertile par uden fertilitetsbehandling (TTP > 12 måneder) (gruppe B; n = 5.764)				Børn af infertile par uden fertilitetsbehandling (gruppe C; n = 4.588)			
		antal (%)	hazard ratio (95% KI) med gruppe A som reference ^a		antal n (%)	hazard ratio (95% KI) med gruppe A som reference ^a		hazard ratio (95% KI) med gruppe A som reference ^{a, b}	
			ikke- justeret	justeret ^c		ikke- justeret	justeret ^c	ikke- justeret	justeret ^c
Alle ^d	2.564 (5,0)	344 (6,0)	1,19	1,20 (1,07-1,35)	307 (6,7)	1,35	1,39 (1,23-1,57)	1,13	1,17 (1,00-1,36)
Nervesystemet	78 (0,2)	19 (0,3)	2,16	2,01 (1,21-3,34)	15 (0,3)	2,14	2,16 (1,23-3,80)	0,99	1,18 (0,59-2,35)
Øjnene, ørerne, ansigtet og nakken	180 (0,4)	30 (0,5)	1,48	1,45 (0,98-2,15)	19 (0,4)	1,20	1,20 (0,74-1,94)	0,81	0,84 (0,47-1,51)
Kredsløbet	494 (0,1)	71 (1,2)	1,27	1,25 (0,97-1,61)	53 (1,2)	1,20	1,21 (0,91-1,62)	0,94	0,92 (0,64-1,32)
Luftvejene	92 (0,2)	9 (0,2)	0,86	0,77 (0,38-1,53)	11 (0,2)	1,33	1,21 (0,64-2,28)	1,54	1,76 (0,72-4,32)
Læbe/ganespalte	117 (0,2)	16 (0,3)	1,21	1,15 (0,68-1,95)	5 (0,1)	0,47	0,48 (0,19-1,18)	0,39	0,38 (0,14-1,06)
Fordøjelsessystemet	187 (0,4)	33 (0,6)	1,56	1,51 (1,04-2,19)	24 (0,5)	1,43	1,44 (0,94-2,22)	0,92	0,94 (0,55-1,60)
Kønsorganerne	172 (0,3)	15 (0,3)	0,77	0,81 (0,48-1,38)	30 (0,7)	1,96	2,03 (1,37-3,01)	2,54	2,32 (1,24-4,35)
Urinvejene	175 (0,3)	21 (0,4)	1,06	1,07 (0,68-1,69)	24 (0,5)	1,53	1,45 (0,94-2,24)	1,44	1,34 (0,74-2,43)
Muskel- og knogle- systemet	1.142 (2,2)	158 (2,7)	1,23	1,27 (1,07-1,51)	147 (3,2)	1,45	1,54 (1,29-1,83)	1,18	1,23 (0,98-1,55)
Andre misdannelser	199 (0,4)	27 (0,5)	1,20	1,20 (0,80-1,80)	28 (0,6)	1,57	1,63 (1,09-2,44)	1,31	1,34 (0,78-2,30)
Kromosomfejl	98 (0,2)	8 (0,1)	0,72	0,68 (0,33-1,41)	10 (0,2)	1,14	0,98 (0,50-1,89)	1,57	1,51 (0,59-3,87)

KI = konfidensinterval.

a) Cox-regression.

b) Kun infertile par.

c) Justeret for moderens alder ved graviditet, *body mass index* før graviditet, rygning, alkoholindtag, kaffeindtag og arbejdsstatus.

d) Børn med to eller flere misdannelser er talt med en gang for alle medfødte misdannelser, men for hver misdannelse i de relevante undergrupper.

Vi brugte Cox-modeller med tid til medfødte misdannelser som slutmål, fordi misdannelser ikke altid diagnosticeres ved fødslen. Denne teknik gør det muligt at tage hensyn til censurering og konkurrerende begivenheder (som død) i opfølgningstiden. Analyserne blev kontrolleret for forældrenes alder, *body mass index* (BMI), rygevaner og sociale status.

Resultater

Vi havde misdannelsediagnoser på børnene fra LPR (og fra interview og selvudfyldte spørgeskemaer) for en opfølgningstid på gennemsnitligt fire år. Vi brugte LPR-data, fordi vi har disse data på alle i kohorten.

Børn født af infertile forældre havde hyppigere en misdannelsediagnose i LPR end børn født af forældre, der blev gravide efter mindre end et års ventetid (Tabel 1). Infertile forældre (hvad enten de blev behandlet for barnløshed eller ej) fik flere børn med misdannelser i centralnervesystemet (CNS), muskler, knogler og mave-tarm-kanalen. Hvis forældrene havde været i fertilitetsbehandling, var der også en overhyppighed af misdannelser i kønsorganerne.

Tabel 2 viser, at misdannelseshyppigheden var stigende med stigende ventetid til graviditet.

Yderligere analyser efter specifik infertilitetsbehandling gav relativt brede konfidensintervaller, fordi antallet af observationer er begrænset efter denne stratifikation. Mikroinsemi-

nationsbehandling var dog associeret med en højere hyppighed af medfødte misdannelser efter sammenligning med børn født af ubehandlede infertile forældre (*hazard ratio* 1,57; 95% konfidensinterval (KI): 1,11, 2,23), især på grund af misdannelser i kønsorganer, muskler og knogler.

Tabel 2. Antal medfødte misdannelser hos enkeltfødte efter ventetid til graviditet (TTP) og infertilitetsbehandling.

TTP (mdr.)	Enkeltfødte af fertile forældre			Enkeltfødte født efter fertilitetsbehandling		
	antal	antal (%) med mis- dannelser	justeret hazard ratio (95% KI) ^a	antal	antal (%) med mis- dannelser	justeret hazard ratio (95% KI) ^a
0-2	28.039	1.317 (4,7)	1,00	-	-	-
3-5	13.096	712 (5,4)	1,16 (1,06-1,27)	-	-	-
6-12	9.762	535 (5,5)	1,17 (1,06-1,30)	625	34 (5,4)	1,00
> 12	5.764	344 (6,0)	1,29 (1,14-1,45)	3.963	273 (6,9)	1,34 ^b (0,94-1,92)

KI = konfidensinterval.

a) Cox-regression, justeret for moderens alder ved graviditet, *body mass index* før graviditet, rygning, alkoholindtag, kaffeindtag og arbejdsstatus.b) Test for trend: $p = 0,107$.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tvillinger havde som ventet en højere hyppighed af medfødte misdannelser, men uden relation til infertilitet eller infertilitetsbehandlingen.

Kommentar

I dette studie blev det påvist, at børn født af infertile forældre har en øget hyppighed af visse medfødte misdannelser, og denne øgede hyppighed er ikke nødvendigvis forårsaget af infertilitetsbehandlingen. Meget tyder på, at selve sygdommen/tilstanden øger misdannelseshyppigheden, selv om det virker plausibelt, at visse infertilitetsbehandlinger, f.eks. brug af ovulationsstimulerende hormoner, kan forårsage medfødte misdannelser [5-10].

Cirka 5% af alle børn var registreret med en medfødt misdannelse, hvilket passer temmelig godt med, hvad man vil forvente, hvis man også inkluderer misdannelser, der er registreret i årene efter fødslen. Vi ved, at misdannelser registreres i alle systemer med nogen diagnostisk usikkerhed, og det gælder også for LPR. Det kan tænkes, at børn af infertile forældre undersøges mere grundigt end andre børn. Det kan måske forklare en del af den rapporterede overhyppighed, selv om vi finder de samme resultater, når vi baserer vore analyser på selvrapporterede data.

Til trods for at vi brugte den indtil videre største graviditetskohorte med detaljerede data fra graviditetsperioden og med opfølgning, der vil fortsætte i tiden fremover, har vi alligevel ikke data nok til at give præcise analyser for sjældne, specifikke misdannelser.

Resultaterne af undersøgelser viser, at det er vigtigt at vide

mere om årsagerne til ufrivillig barnløshed. Det har været et lavt prioriteret forskningsområde, fordi megen opmærksomhed var knyttet til en ukontrolleret global befolkningsvækst.

Correspondance: *Jørn Olsen*, Dept. of Epidemiology, School of Public Health, Box 951772, Los Angeles, CA 90095-1772, USA. E-mail: jo@ucla.edu

Antaget: 20. december 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in the BMJ 2006; 333:679-84.

Litteratur

1. Juul S, Karmaus W, Olsen J. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. *Hum Reprod* 1999;14:1250-4.
2. Wright VC, Schieve LA, Reynolds MA et al. Assisted reproductive technology surveillance - United States, 2002. *MMWR Surveill Summ* 2005;54:1-24. www.bsmb.dk.
3. Olsen J, Melbye M, Olsen SF et al. The Danish national birth cohort - its background, structure and aim. *Scand J Public Health* 2001;29:300-7.
4. Hansen M, Bower C, Milne E et al. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects - a systematic review. *Hum Reprod* 2005;20:328-38.
5. McDonald SD, Murphy K, Beyene J et al. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynecol Can* 2005;27:449-59.
6. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M et al. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet* 2004;21:437-43.
7. Silver RI, Rodriguez R, Chang TS et al. In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. *J Urol* 1999;161:1954-7.
8. Källen B, Finnström O, Nygren KG et al. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:162-9.
9. Klemetti R, Gissler M, Sevón T et al. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertil Steril* 2005;84:1300-7.

Anvendelse af antibiotika ved kolorektal kirurgi i Danmark

1. reservelæge Søren Salomon, overlæge Thøger Gorm Jensen, professor Niels Qvist, overlæge Niels Frimodt-Møller, professor Court Pedersen & 1. reservelæge Hanne Madsen

Odense Universitetshospital, Kirurgisk Afdeling A, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling og Medicinsk Afdeling C, Statens Serum Institut, Mikrobiologisk Udviklingsafdeling, og Syddansk Universitet, Afdeling for Klinisk Farmakologi

Resume

Introduktion: Vi ønskede at beskrive anvendelsen af antibiotika ved elektiv og akut kolorektal kirurgi i Danmark og på baggrund af dette og litteraturgennemgang at komme med forslag til antibiotiske regimener.

Materiale og metoder: Der blev i 2004 udsendt et spørgeskema vedrørende den antibiotiske profylakse (AP) og postoperative antibiotikabehandling i forbindelse med elektiv operation for kolorektal cancer og akut kolorektal kirurgi. Spørgeskemaet blev udsendt til alle 39 kirurgiske afdelinger i Danmark, hvor der på daværende tidspunkt blev foretaget kolorektale kirurgiske indgreb.

Resultater: Svarprocenten var 97. Der blev anvendt fem forskellige slags antibiotika i 17 forskellige AP-regimener i forbindelse med elektiv kirurgi og seks forskellige slags antibiotika i 20 forskellige regimener ved fortsat antibiotisk behandling. Ved fækal forurening ville 76% fortsætte den antibiotiske behandling ved elektiv kirurgi og 100% ved akut kirurgi. Henholdsvis 17% og 14% af disse fortsættelsesregimener var uden sufficient aerob gramnegativ dækning efter operationen, da indgift af ampicillin