

# Risikovurdering for Downs syndrom i Danmark – sekundærpublikation

Klinisk assistent Charlotte Kvist Ekelund, overlæge Hans Jakob Andersen, afdelingslæge Jeanette Christensen, overlæge Vibeke Ersbak, overlæge Richard Farlie, overlæge Carsten Henriques, overlæge Anni Holmskov, overlæge Lisa Neerup Jensen, overlæge Finn Stener Jørgensen, overlæge Anette Hessellund, overlæge Torben Larsen, 1. reservelæge Annette Wind Olesen, overlæge Olav Bjørn Pedersen, overlæge Hedvig Poulsen, overlæge Jan Ramb, overlæge Lillian Skibsted, overlæge Peter Skovbo, overlæge Steffen Sommer, overlæge Lene Sperling, overlæge Karin Sundberg, overlæge Susanne Vemmelund Juul, overlæge Helle Zingenberg & professor Ann Tabor

## RESUME

Sundhedsstyrelsen vedtog i september 2004 nye retningslinjer for fosterdiagnostik. Alle gravide fik hermed mulighed for at vælge at få deres risiko for at få et barn med Downs syndrom vurderet. Dette har haft indflydelse på antallet af moderkage- og fostervandsprøver, som er halveret fra 2000 til 2006. Antallet af børn, som fødes i Danmark med Downs syndrom, er også faldet med ca. 50%. Ved risikovurderingen findes omkring 90% af de fostre, der har Downs syndrom. Danmark er et af de første lande i verden, hvor det har været muligt at implementere et ensartet tilbud om risikovurdering for Downs syndrom til alle gravide.

I september 2004 publicerede Sundhedsstyrelsen nye retningslinjer for prænatal screening og diagnostik i Danmark [1]. Alle gravide kvinder skal ifølge disse blandt andet have tilbudt information om risikovurdering for Downs syndrom i graviditeten. Tidligere fik alle gravide på 35 år eller derover tilbudt invasiv fosterdiagnostik (moderkage- eller fostervandsprøve) som led i screeningen for Downs syndrom. Dette blev i de nye retningslinjer ændret til, at alle gravide, som efter et informeret valg ønsker det, skal tilbydes en kombineret første trimester-risikovurdering for Downs syndrom baseret på den gravides alder, en nakkefoldsskanning af fosteret og en blodprøve fra den gravide med undersøgelse af to biokemiske markører for Downs syndrom (fri beta-humant choriongonadotropin og *pregnancy-associated plasma protein A*). Kun kvinder, hos hvem man ved risikovurderingen finder, at risikoen for, at fosteret har Downs syndrom, er større end 1:300, tilbydes invasiv prænatal diagnostik. Ifølge beregninger skulle man med denne metode være i stand til at detektere 90% af de fostre, der har Downs syndrom ved en falsk positiv-rate på 5%. Landets daværende 15 amter valgte alle at følge Sundhedsstyrelsens retningslinjer og introducere den kombinerede første trimester-risikovurdering for Downs syndrom.

Formålet med dette arbejde var at vurdere, om

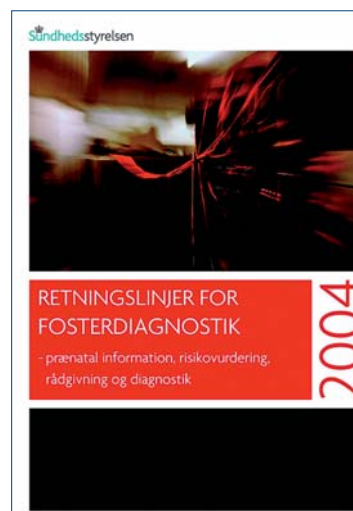
det nye nationale tilbud har haft indflydelse på antallet af invasive prænatale prøver i Danmark og på antallet af børn, der blev født med Downs syndrom samt at evaluere, om detektionsraten og raten af falsk positive i den gruppe kvinder, der tog imod det nye tilbud i 2005 og 2006, var som forventet.

## MATERIALE OG METODER

Fra Danmarks Statistik blev der indhentet information om antallet af levendefødte pr. år og om aldersfordelingen blandt de fødende. Fra Dansk Cytogenetisk Centralregister i Århus blev der indhentet information om antallet af invasive prøver (moderkage- og fostervandsprøver), indikationen for prøven og den fundne karyotype for perioden 2000-2006. Desuden leverede Dansk Cytogenetisk Centralregister data på antallet af børn, der var født med Downs syndrom, i perioden 2000-2004 og CPR-numre på mødre og deres børn med Downs syndrom, der var født i 2005 og 2006. Fyn havde på daværende tidspunkt sin egen database over præ- og postnatale karyotyper, og derfor blev den samme information indhentet separat fra Klinisk Genetisk Afdeling på Odense Universitetssygehus. Fra de 19 afdelinger i

## SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Sundhedsstyrelsens retningslinjer for fosterdiagnostik fra 2004. Læs pjecen på [http://www.sst.dk/publ/Publ2004/Informeret\\_valg.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2004/Informeret_valg.pdf).

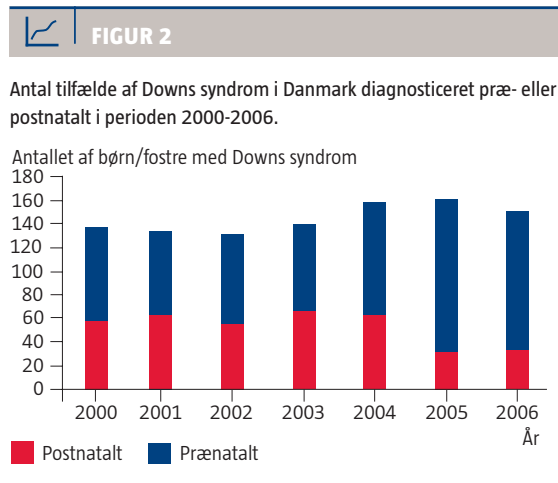
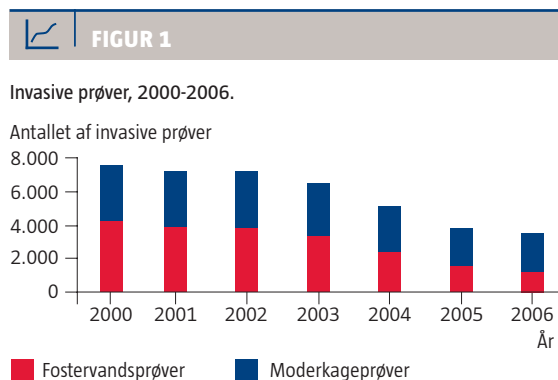


Danmark, der foretager ultralydskanning med risikovurdering for Downs syndrom, blev der indhentet information om det samlede antal risikovurderinger, og desuden blev antallet af risikovurderinger, hvor risikoen var større end 1:300 på risikovurderingstidspunktet indhentet (screen positiv-raten). Information om en eventuel risikovurdering i graviditeten blev indhentet for mødre, som fødte børn med Downs syndrom i 2005 og 2006 ved hjælp af afdelingernes ultralyddatabaser, i hvilke resultaterne af nakkefoldsskanninger, blodprøver og risikoberegninger registreres.

## RESULTATER

Kombineret første trimester-risikovurdering for Downs syndrom blev introduceret gradvist i Danmark. I januar 2005 var dette et tilbud til de gravide i ni ud af 15 af de daværende amter (60%) stigende til 13 ud af 15 amter (87%) i januar 2006, og i juni 2006 var tilbuddet landsdækkende.

Antallet af invasive prænatale prøver (fostervands- og moderkageprøver) faldt fra 7.524 i 2000 til 3.510 i 2006 (Figur 1) og samtidig steg andelen af moderkageprøver fra 44% til 66% i den samme periode.



Antallet af nyfødte med Downs syndrom faldt fra omkring 60 pr. år i årene 2000-2004 til henholdsvis 31 og 32 fødte børn med Downs syndrom i 2005 og 2006. Andelen af fostre, der diagnosticeredes prænalt med Downs syndrom, steg fra 53-61% i årene 2000-2004 til 81% i 2005 og 79% i 2006 (Figur 2).

## RISIKOVURDERING I 2005 OG 2006

Omkring 65.000 kvinder var gravide i Danmark i 2005 og 2006. I 2005 fik 40.815 kvinder (ca. 63%) foretaget en første trimester-risikovurdering, i 2006 var antallet steget til 54.830 kvinder (ca. 84%) og i 2007 til 60.007 kvinder (ca. 92%). De resterende kvinder fik ikke foretaget risikovurdering, enten fordi de fik foretaget invasiv prænatal diagnostik af anden årsag end øget risiko, eller fordi de ikke ønskede en risikovurdering, eller fordi tilbuddet ikke var tilgængeligt i deres bopælsamt. Af de kvinder, som fik foretaget en risikovurdering, havde 1.706 (4,2%) en positiv screeningstest (risiko for Downs syndrom > 1:300) i 2005, og de fleste (81%) valgte af få foretaget en invasiv prænatal prøve. Af de diagnostiske prøver var 72% moderkageprøver, mens resten var fostervandsprøver. I 2006 var 1.899 screeningspositive (3,5%), og heraf fik 90% foretaget invasiv diagnostik, hvoraf de 76% var moderkageprøver.

Detektionsraten for Downs syndrom var i 2005 86% (95% konfidensinterval (KI) 79-92%) da 104 ud af de 121, som havde fået foretaget en risikovurdering og havde et foster med Downs syndrom, blev fundet screeningspositive. De resterende 17 fik et falsk negativt screeningsresultat. Falsk positiv-raten var i 2005 på 3,9% (95% KI 3,7-4,1%). I 2006 fik kun syv kvinder et falsk negativt svar, og detektionsraten var 93% (95% KI 87-97%), mens falsk positiv-raten var 3,3% (95% KI 3,1-3,4%).

## DISKUSSION

Indførelsen af de nye retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen har haft indflydelse på antallet af invasive prøver og antallet af børn, der bliver født med Downs syndrom.

Antallet af prænatale invasive diagnostiske prøver faldt med mere end 50% fra 2000 til 2006. At nedsætte antallet af invasive prøver var et af de mål, Sundhedsstyrelsen satte op i forbindelse med indførelsen af de nye retningslinjer i 2004. Det er en fordel at foretage så få invasive prøver som muligt, idet den procedurerelevante risiko for at abortere efter en moderkageprøve eller fostervandsprøve er ca. 1% [2].

Selv før det nye tilbud om risikovurdering var tilgængeligt i hele Danmark, sås et fald på ca. 50% i antallet af børn, der blev født med Downs syndrom.

Samtidig steg som ventet antallet af prænatale diagnostiserede fostre med Downs syndrom med 30% på trods af, at antallet af prænatale prøver faldt kraftigt som beskrevet ovenfor.

I 2005 var det nationale tilbud endnu ikke fuldt implementeret. Cirka en tredjedel af de gravide fik ikke tilbudt risikovurdering eller invasiv prænatal diagnostik eller afsløget det. I 2006 var det kun ca. 15%, som ikke blev screenet eller fik foretaget invasiv diagnostik, og i 2007 var andelen nede på ca. 8%. Det er ikke et mål i sig selv, at alle skal have lavet en risikovurdering for Downs syndrom, idet en sådan kun skal foretages, såfremt den gravide aktivt ønsker det. Andelen af gravide, der ikke ønsker at få foretaget en risikoberegning for Downs syndrom, når tilbuddet er fuldt implementeret, kendes ikke, men det er formentlig lavt. I en nylig regional opgørelse fra Århus og Viborg Amter fandt man, at kun omkring 2% fravælger tilbuddet [3]. Uddybende studier om de danske kvinders attitude, viden og valg af prænatal screening er i gang [4].

Vi fandt, at detektionsraten for Downs syndrom i den population, der havde fået foretaget risikovurdering, var omkring 90% i 2005 og 2006, mens den tilsvarende falsk positiv-rate var < 4%. Dette svarer fuldt ud til det forventede baseret på studier og teoretiske beregninger, der blev foretaget i forbindelse med indførelsen af det nye tilbud til de gravide. Resultaterne afspejler det daglige rutinearbejde udført over hele landet, hvor ikke alle risikoberegninger er foretaget på optimale parametre (både nakkefoldens tykkelse og biokemiske markører), idet nogle beregninger er lavet alene på biokemiske markører og nogle alene på nakkefoldstykkelsen. I et stort engelsk multicenterstudie opnåede man en detektionsrate på 92,6% ved en falsk positiv-rate på 5,2% [5]. Vores data viser, at det er muligt at indføre den kombinerede første trimester-risikovurdering nationalt på i alt 19 afdelinger og opnå lige så gode resultater, som man har vist at kunne opnå i specialiserede centre.

I mange lande diskuteres aktuelt eventuel indførelse af nationale retningslinjer vedrørende screening for Downs syndrom [6-8]. I Danmark har det været muligt at indføre fælles retningslinjer i hele landet, blandt andet fordi vi har en offentlig sygehusstruktur, hvor ens tilbud til alle er grundtanken, og hvor der ikke er overordnede økonomiske interesser, der influerer på tilbuddet til den enkelte. Samtidig har vi en stærk tradition for samarbejde landets afdelinger imellem. Vi har en national føtalmedicinsk sammenslutning, som bl.a. står for at lave nationale kliniske retningslinjer på området, og alle landets afdelinger er blevet enige om at anvende den samme database til at indtaste data og lave risikoberegning-

erne for Downs syndrom. På denne måde har vi fået mulighed for fra 2008 at samle alle de lokale data i en national database (FØTODatabasen), hvor de prænatale data fra afdelingerne kobles med data fra Dansk Cytogenetisk Centralregister og Landspatientregisteret. FØTODatabasen skal fungere som kvalitetssikringsdatabase med årlig rapportering på prædefinerede kvalitetsmål. Kvalitetssikring er vigtig, både når nye retningslinjer implementeres og bestemt også på længere sigt for bl.a. at sikre, at kvalitetsniveauet i risikovurdering for Downs syndrom vedbliver at være højt.

**UDGÅR FRA:** Svendborg Sygehus, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Hillerød Hospital, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Silkeborg Sygehus, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Herning Sygehus, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Odense Universitetshospital, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Viborg Sygehus, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Gentofte Hospital, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Hvidovre Hospital, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Næstved Sygehus, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Holbæk Sygehus, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Odense Universitetshospital, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Esbjerg Sygehus, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Sønderborg Sygehus, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Roskilde Sygehus, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Horsens Sygehus, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Herlev Hospital, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Rigshospitalet, Klinik for Føtalmedicin og Ultralydskanning, Kolding Sygehus, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, Glostrup Hospital, Gynækologisk/Obstetriske Afdeling, og Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabeligt Fakultet.

**KORRESPONDANCE:** Charlotte Kvist Ekelund, Klinik for Føtalmedicin og Ultralyd, Rigshospitalet, 2100 København Ø. E-mail: Charlotte.Ekelund@rh.regionh.dk

**ANTAGET:** 11. maj 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

**TAKSIGELSER:** Tak til Overlæge Kirsten Rasmussen, Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital, og Jan Hansen, Dansk Cytogenetisk Centralregister, for udtræk af cytogenetiske data og til Steen Rasmussen, Sundhedsstyrelsen, for udtræk af gestationsalder ved fødslen.

This article is based on a study first reported in *BMJ* 2008 Nov 27;337:a2547. doi: 10.1136/bmj.a2547

#### LITTERATUR

1. [http://www.sst.dk/publ/Publ2004/Informeret\\_valg.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2004/Informeret_valg.pdf) (15. maj 2010).
2. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003252.
3. Torring N, Jølvig LR, Petersen OB et al. Prænatal diagnostik i Århus og Viborg Amter efter implementering af første trimester-risikovurdering. *Ugeskr Læger* 2008;170:50-4.
4. Bangsgaard L, Tabor A. OC30: Are pregnant women and their partners making an informed choice about first-trimester risk assessment for Down syndrome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:376.
5. Nicolaidis KH, Spencer K, Avgidou K et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-6.
6. Chang TC. Antenatal screening for Down syndrome in New Zealand: time for a national screening policy? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46(2):92-96.
7. O'Leary P, Breheny N, Reid G et al. Regional variations in prenatal screening across Australia: stepping towards a national policy framework. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:427-32.
8. Reddy UM, Mennuti MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2006;107:167-73.