

4. Kofoed SC, Grønholdt MM, Wilhjelm JE et al. Real-time spatial compound imaging improves reproducibility in the evaluation of atherosclerotic carotid plaques. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1311-7.
5. Jaakkola P, Hippeläinen P, Farin P et al. Interobserver variability in measuring the dimensions of the abdominal aorta: comparison of ultrasound and computed tomography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:230-7.
6. Wanhainen A, Bergqvist D, Björck M. Measuring the abdominal aorta with ultrasonography and computed tomography – difference and variability. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:428-34.
7. Singh K, Jacobsen BK, Solberg S et al. Intra- and interobserver variability in the measurements of abdominal aortic and common iliac artery diameter with computed tomography. The Tromsø study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:399-407.

Screening nedsætter mortaliteten af abdominalt aortaaneurisme – sekundærpublikation

Resultater fra en randomiseret dansk screeningsundersøgelse

Overlæge Jes S. Lindholt, lektor Svend Juul, overlæge Helge Fasting & ledende overlæge Eskild W. Henneberg,

Viborg Sygehus, Forskningssektionen, Karkirurgisk Afsnit, og Aarhus Universitet, Institut for Folkesundhed, Afdeling for Epidemiologi

Resumé

Ved rumperet abdominalt aortaaneurisme (AAA) dør 80-95% og 5-6% dør ved planlagt operation, men AAA forårsager sjældent symptomer før det brister. I 1994 blev der påbegyndt 1:1-randomisering af 12.639 64-73-årige mænd i Viborg Amt til invitation til abdominal ultralydundersøgelse eller kontrolgruppe. Middelobservationstiden var 52 måneder, fremmødet var på 77%, og 191 (4%) havde AAA. Der var 75% færre akutte operationer ($p < 0,001$), og 67% lavere AAA-specifik mortalitet i screeningsgruppen ($p = 0,002$). Det kan konkluderes, at screening af 64-73-årige mænd nedsætter dødeligheden af AAA.

1-3% af mænd i 65-års-alderen vil opleve bristning af et abdominalt aortaaneurisme (AAA) med 80-95% dødelighed sammenlignet med en dødelighed på 5-6% ved planlagt operation, men AAA forårsager sjældent symptomer, før det brister [1].

Screening for AAA synes derfor at være relevant at overveje; en passende, acceptabel screeningsmetode findes i form af abdominal ultralydskanning. Den er ufarlig, billig, hurtig og pålidelig [1-4]. Falske fund vil blive afsløret ved kontrolundersøgelse af små AAA eller ved intervalscreening [1, 5]. Der er dog altid en risiko for screeningsinduceret angst og sygeliggørelse, og screening for AAA er ingen undtagelse, om end den kliniske betydning af de påviste negative reaktioner synes at

være beskednen [1], og højst 5% behøver en ny skanning efter fem år [5].

Resultaterne af store, randomiserede undersøgelser fra Storbritannien og USA [6] har muliggjort nogle klare behandlingsindikationer ud fra størrelsen af AAA. Kun få patienter afslår operation [1], og overlevende nyder den samme livskvalitet som baggrundsbefolkningen [7]. Overvågning af små AAA hæmmer imidlertid livskvaliteten [1, 6], og mere end 10% har kontraindikationer for åben kirurgi. Disse problemer synes dog samlet set at være mindre, såfremt nytten står i rimeligt forhold til udgifterne.

Materiale og metoder

I 1994 randomiseredes alle mænd i Viborg Amt født i 1921-1929, og fra 1995 til 1998 randomiseredes alle det år, de fyldte 65 år. Gennemsnitsalderen blev derved 67,7 år, varierende fra 64,3 år til 73,8 år. Mændene blev randomiseret individuelt 1:1 til at blive inviteret til screening eller ej. Herved blev der 6.306 i kontrolgruppen, mens 6.333 blev inviteret til abdominal ultralydskanning. Et mobilt screeningshold bestående af en læge og en sygeplejerske, der var specialtrænet i ultralydskanning, gennemførte screeningen på amtets fem sygehuse. Et AAA blev defineret som værende en maksimal infrarenal aortadiameter på 3 cm eller mere. AAA over 5 cm blev henvist til operationsvurdering, mens resten blev tilbudt årlig kontrol for evt. vækst til over 5 cm i diameter. Efter fem år blev 162 mænd med en initial ektatisk aorta (diameter 2,5-2,9 cm) endvidere tilbudt rescreening [5].

Effektvariable

De primære effektvariable var total og AAA-specifik mortalitet, antal af og indikationer for operation og antal rumpe-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

rede AAA. Operationsdata blev indhentet fra Karbasen og journaler.

Dødsfald i perioden fra april 1994 til december 1999 blev identificeret i Det Centrale Personregisteret, og dødsårsager blev fundet i Dødsårsagsregisteret. Dødsattester, hvori der blev angivet AAA som den primære eller medvirkende dødsårsag, blev identificeret. Hospitalsjournaler og obduktionsbeskrivelser af sådanne tilfælde blev gennemgået af to karkirurger, som uvidende om randomiseringsgruppe og hinandens bedømmelse klassificerede dødsårsagen som værende sikkert, muligt eller usandsynligt forårsaget af AAA. Tilfælde blev klassificeret som AAA-forårsaget dødsfald, når begge bedømte dødsårsagen som værende sikkert eller muligvis forårsaget af AAA.

Statistiske analyser

Analyserne blev beregnet ud fra intention om at screene fra randomiseringsdatoen. Hyppigheder blev sammenlignet med Fishers eksakte test. Total og AAA-specifik mortalitet blev sammenlignet med Cox proportional *hazard*-regression. Forudsætningen om proportionale *hazards* var dog ikke til stede, hvorfor disse analyser blev opdelt i to perioder på hhv. halvdelen år før og efter randomiseringsdatoen.

Det forventede antal restlevår efter hhv. 5 år, 10 år og 15 år blev beregnet for to hypotetiske kohorter af inviterede mænd og kontrolpersoner, hver med 6.333 67-årige mænd. Vedrørende kohorten, der repræsenterede kontrolpersonerne, blev antal restlevår beregnet ud fra overlevelsestabellen for danske 67-årige mænd i 1995-1996 for at kunne projicere effekten ud på 10 år og 15 år. I kohorten, der repræsenterede de inviterede mænd, blev mortaliteten i perioden 1,5-5 år efter randomiseringsdatoen antaget at være reduceret af den AAA-specifikke mortalitetsforskel fundet i dette studie, mens man ikke antog, at mortaliteten før og efter denne periode var påvirket af screeningstilbuddet.

SPSS 10.0 og Stata 8.0 blev anvendt til analyserne.

Etik

Forsøget er godkendt af den regionale videnskabetiske komité og anmeldt til registertilsynet og sidenhen til data-tilsynet.

Resultater

Som nævnt blev der rekrutteret 12.639 mænd med en gennemsnitsalder på 67,7 år. De blev fulgt i gennemsnit i 51,9 (0,1- 69,0) måneder. Der var ingen forskelle på observationslængde eller alder mellem de to grupper.

Fremmødet var på 76,6% (95% konfidensinterval (KI): 75,6-77,7%). Blandt de 4.852 fremmødte kunne aorta undersøges sufficient hos 4.816 (99,3%), og 191 af disse (4%; 95% KI: 3,4-4,6%) havde et AAA. Fireogtyve mænd (0,5%; 95% KI: 0,3-0,7%) havde et AAA på over 5 cm i diameter, og de blev henvist til karkirurgisk vurdering, ligesom 22 andre mænd gennem de følgende fem år blev henvist pga. ekspansion af aneurismet.

Operationer og rupturer

Hyppigheden af akutte operationer fandtes at være signifikant reduceret med 75% (95% KI: 34-91%) i screeningsgruppen (Tabel 1). I alt blev 59 opereret planlagt, af dem døde tre inden for de første 30 dage postoperativt (5,1%) - en fjerde døde toenhalf måned postoperativt pga. operative komplikationer. Af dem, der blev henvist til operation, døde to før operationen kunne udføres - den ene pga. rumperet AAA, fordi den planlagte operation måtte aflyses midlertidigt pga. akut myokardieinfarkt, den anden døde af rumperet iliacaaneurisme. Herudover døde yderligere tre pga. rumperet AAA, efter at man ved screening havde påvist et AAA; den ene havde svære kontraindikationer for operation, den anden ønskede ikke operation, mens den tredje ikke mødte op til kontrolskanning.

Seksten af de 37 (46%) erkendte rupturer blev opereret med en mortalitet på 63%. Den samlede letalitet ved rumperet AAA var således på 81% (95% KI: 65-92%), og incidensen af rumperet AAA i kontrolgruppen var 1,07 pr. 1.000 observationsår.

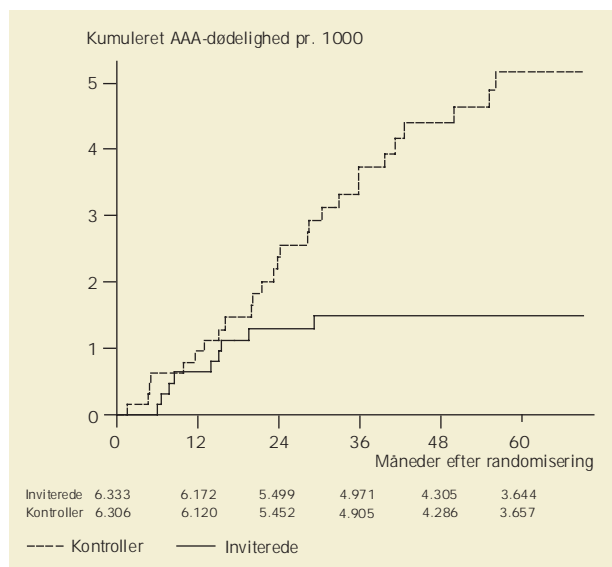
Mortalitet og overlevelse

I Figur 1 ses den AAA-specifikke mortalitet i de to grupper. I screeningsgruppen døde ni af AAA sammenlignet med 27 i kontrolgruppen, hvilket giver en *hazard*-ratio på 0,33 (95% KI: 0,16-0,71; $p = 0,003$). Altså var der 67% lavere AAA-relateret dødelighed i den inviterede gruppe.

Tabel 1. Konsekvenser af screening af 64-73-årige mænd for abdominalt aortaaneurisme.

	Inviterede n = 6.333	Kontrol- personer n = 6.306	Relativ risiko (95% konfidens- interval)	p-værdi
Alle operationer	53	31	1,70 (1,09-2,65)	0,02
Elektive operationer	48	11	4,35 (2,26-8,36)	<0,001
Akutte operationer	5	20	0,25 (0,09-0,66)	0,002
Rupturer	8	29	0,27 (0,13-0,60)	0,001
Abdominalt aortaaneurisme-dødsfald	9	27	0,33 (0,16-0,71)	0,003
Totalt antal dødsfald	939	1.019	0,92 (0,85-1,00)	0,053

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



Figur 1. Kaplan-Meier-estimer af mortalitet af abdominalt aortaaneurisme (AAA). Screeningsgruppen og kontrolgruppen (log-rank-test: $p = 0,003$).

Da forudsætningen om proportional *hazard*s til Cox regressionsanalyse ikke var opfyldt ($p = 0,03$), blev materialet opdelt i perioderne inden og efter halvandet år efter randomiseringen. De første halvandet år efter randomiseringen var AAA-mortaliteten temmelig ens i de to grupper (*hazard*-ratio 0,77; 95% KI: 0,29-2,07; $p = 0,61$), men herefter var AAA-mortaliteten i screeningsgruppen meget lavere end i kontrolgruppen (*hazard*-ratio 0,11; 95% KI: 0,03-0,48; $p = 0,003$) (Figur 1).

Den totale mortalitet var tæt på at være signifikant nedsat i screeningsgruppen (*hazard*-ratio 0,92; 95% KI: 0,84-1,00; $p = 0,053$). Mortaliteten af andre årsager end AAA var ligeledes insignifikant nedsat i screeningsgruppen (*hazard*-ratio 0,92; 95% KI: 0,85-1,02; $p = 0,12$). De beregnede estimater af reddede leveår ved tilbud om screening til 6.333 mænd synes at blive 32 år (95% KI: 14-49) i de første fem år, og hhv. 107 år (95% KI: 48-164) og 158 år (95% KI: 71-243) efter ti år og 15 år.

Diskussion

Screening for AAA i Viborg Amt reducerede således hyppigheden af akutte AAA-operationer med 75%, og AAA-specifik mortalitet med 67%, hvilket reddede 32 leveår i de første fem år, og formodentligt 107 leveår efter ti år. Antal personer, det var nødvendigt at screene for at forebygge et dødsfald, var 352, hvilket er ganske acceptabelt i forhold til andre screeningsaktiviteter [8].

Potentielle fejlkilder

I dette randomiserede forsøg var aldersfordeling og observationstid ens i de to grupper, og analyserne blev foretaget ud fra *intention-to-screen*-princippet, hvorfor konfounding forekommer at være lidet sandsynlig. Derimod er klassifikationsfejl af AAA som dødsårsag mulig, pga. en lav autopsifrekvens

på blot 6%, specielt ved dødsfald uden for hospital, da det må formodes, at pludselig død hos en mand med et kendt lille AAA risikerer at blive klassificeret som et AAA-forårsaget dødsfald – rigtigt eller forkert, mens tilfælde med ruptur af et ukendt AAA risikerer fejlagtigt at blive klassificeret som død af hjertebettinget dødsårsag, da AAA-patienter ofte har kardial komorbiditet. Begge typer af misklassifikation medfører, at nytten ved screening underestimeres.

Nytten

De præsenterede hovedresultater bygger på en relativ kort observationstid. Det er en konservativ måde at tolke resultaterne på, fordi nytten må forventes at stige med tiden. Derfor estimerede vi, hvordan nytten ville kunne se ud efter hhv. 10 år og 15 år. Vi antog bl.a., at effekten af screening på AAA-mortaliteten kun var til stede 1-5 år efter randomiseringen, hvorefter mortaliteten atter ville være upåvirket af screeningstilbudet. Dette er næppe tilfældet.

I MASS-forsøget i Storbritannien [9] fandtes en relativ risikoreduktion på 42% (95% KI: 22-58%), mod 67% i dette studie. Det kunne lyde som en lavere nytte, men den er dog ikke statistisk afvigende ($p = 0,17$).

I Vestaustralien fandtes en signifikant reduktion af AAA-mortaliteten på omkring 80% hos 65-74-årige mænd, mens der ingen effekt var hos 75-83-årige [10].

Konklusion

Screening for AAA reducerede hyppigheden af akutte operationer med 75%, og AAA-specifik mortalitet med 67%. Nyttens forventes at stige yderligere med tiden. Resultaterne af tre andre randomiserede studier peger i samme retning, at screeningstilbud til 65-74-årige mænd markant og signifikant nedsætter dødeligheden af AAA, og støtter specielt argumenterne for at tilbyde 65-74-årige mænd i Danmark screening for AAA [1, 2, 9, 10].

Korrespondance: Jes S. Lindholt, Forskningssektionen, Karkirurgisk Afsnit, Viborg Sygehus, DK-8800 Viborg. E-mail: jes.s.lindholt@Sygehusviborg.dk

Antaget: 16. marts 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Speciallægerne i karkirurgi, Jes Sandermann og Franz von Jessen takkes for deres arbejde med klassifikation af AAA-relaterede dødsfald. Anette Sahlholdt, Sten Vammen, Henriette Lindholt og Jette Støvring takkes for hjælp omkring dataindsamlingen.

Sundhedsforvaltningen i Viborg Amt, Hjerteforeningen, Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Vestdansk Forskningsforum, og Asta og Rosa Jensen Fonden takkes for økonomisk støtte. De havde ingen rolle i planlægningen og gennemførelsen af studiet, ej heller ved dataanalyserne og rapporteringen af resultaterne.

This article is based on a study first reported in the BMJ 2005;330:[Epub ahead of print]

Litteratur

- Lindholt JS. Considerations and experiences of screening for abdominal aortic aneurysms [ph.d.-afhandling]. København: FADL's Forlag, 1998.
- Scott RA, Wilson NM, Ashton HA et al. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. Br J Surg 1995;82:1066-70.

- Lindholt JS, Juul S, Henneberg EW et al. Is screening for abdominal aortic aneurysm acceptable for the population? *J Public Health Med* 1998;20:211-7.
- Lindholt JS, Henneberg EW, Fasting H et al. Mass or high-risk screening for abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 1997;84:40-2.
- Lindholt JS, Vammen S, Juul S et al. Optimal interval screening and surveillance of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:281-5.
- UK Small Aneurysm Trial Participants. Health service costs and quality of life for early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1998;352:1656-60.
- UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1998;352:1649-55.
- Rembold CM. Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *BMJ* 1998;317:317-2.
- Ashton HA, Buxton MJ, Day NE et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on the mortality in: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1531-9.
- Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM et al. Population based randomised controlled trial on impact of screening from abdominal aortic aneurysm. *BMJ* 2004;329:1259-62.

Den føtale erythroblast er ikke det optimale mål for ikkeinvasiv prænatal diagnose – sekundærpublikation

Professor John Philip, biolog Britta Christensen & professor Steen Kølvraa

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Forskningsenheden for Prænatal Diagnostik, og Aarhus Universitet, Human-genetisk Institut

Resumé

Fosterceller i gravide kvinders blod vil kunne anvendes til fosterdiagnostik, som således vil kunne gennemføres uden invasiv prøvetagning (amniocentese og chorionvillusbiopsi). Den mest oplagte fostercelletype til prænatal diagnostik er erythroblasten. Vi har bl.a. undersøgt fire metoder til berigelse/isolation af føtale erythroblaster. Vi fandt kun tre fosterceller i 573 ml maternelt blod. Det er meget mindre end de forventede 2-6 celler pr. ml maternelt blod. Nogle forfattere brugte en celletypeuafhængig markør til identifikation af fosterceller, Y-kromosom-signalet, på materielle blodprøver fra gravide med et hanligt foster. Med tilsvarende teknik fandt vi 28 fosterceller af ukendt celletype i 15 ml maternelt blod (1,9 pr. ml). Vi dokumenterede cellernes føtale oprindelse ved dobbelt hybridisering af Y- og X-kromosomet med to forskellige farver. Efter første hybridisering gennemsøgte præparaterne, og celler med positivt Y- og X-signal blev genopsøgt efter fornyet hybridisering med de samme prøber med en anden farve. Både X- og Y-signalerne skulle skifte farve. Vi har anvendt automatiseret skanningmikroskopi til celleopsøgning. Konklusion: Erythroblaster udgør kun en del af de fosterceller, der findes i maternelt blod.

Det har været kendt i næsten 40 år, at celler passerer fra foster til mor i graviditeten. Mange har undersøgt, om disse celler kunne anvendes til fosterdiagnostik, så man derved kunne undgå den (beskedne, men veldokumenterede) abortrisiko efter amniocentese og moderkagebiopsi [1, 2]. Lymfoblaster,

erythroblaster og trofoblaster har været genstand for undersøgelse. Erythroblasten har været den foretrukne, bl.a. fordi lymfocytter antages at kunne overleve i mange år efter en afsluttet graviditet [3], og fordi talrige forsøg med trofoblaster ikke har ført til overbevisende resultater [4]. Som erythroblastmarkører har føtale og embryonale hæmoglobinantistoffer været anvendt.

For at kompensere for fostercellernes sjældne forekomst i maternelt blod har forskellige former for opkoncentrering (kaldet berigelse) været anvendt, afhængig af hvilken celletype, der har været fokuseret på. *Hamada et al* [5] og *Krabchi et al* [6] har satset på en metode, der var uafhængig af celletype. Ved at behandle maternelt fuldblod med hypotonisk væske efterfulgt af Carnoy-fiksering fjernes de fleste erythrocytter. Kernerne bevares, og det er efterfølgende muligt at foretage kromosomanalyse med fluorescens in situ-hybridisering (FISH). Da fiksativet imidlertid fjerner cytoplasmaet, kan celletypen efterfølgende ikke identificeres. *Hamada et al* og *Krabchi et al* brugte X- og Y-kromosom-FISH som markør for føtale celler og fandt en hyppighed på 1-6 fosterceller pr. ml maternelt blod.

Vi har undersøgt en række berigelsesmetoder med henblik på at selekttere erythroblaster. Vi sluttede med den mest skånsomme og begrænsede: differentieringskompleks (CD)71-positiv selektion på fuldblod. Vi brugte en kombination af zeta-hæmoglobin og X-Y-kromosom som markører [7, 8]. Vi fandt meget få fosterceller, selv om vi analyserede over 560 ml blod. Vi har samtidig undersøgt en serie blodprøver a.m. *Krabchi et al* [6] for at verificere de hyppigheder, disse forfattere har fundet. Da denne metode som nævnt kun fjerner erythrocytterne, skal der stadigvæk analyseres et stort antal kerner. Vi har hertil som noget nyt anvendt halvautomatisk (ha) skanning for Y-kromosom-signaler. Dette vurderer vi som en mere pålidelig