

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ultralydundersøgelse eller CT af abdomen. Sammenhæng mellem østrogenforbrug og læsionens størrelse er fortsat uafklaret. Anvendelse af billeddiagnostik med kontraststoffer kan synliggøre meget karakteristiske træk for FNH. Bioptering er dog fortsat den optimale metode til påvisning af FNH og udelukkelse af malignitet.

Korrespondence: Peter Nissen Bjerring, Egilsgade 27B, 4., DK-2300 København S. E-mail: peterbjerring@privat.dk

Antaget: 6. juni 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Projektet er anmeldt til og godkendt af Datatilsynet – J. nr. 2005-41-4837

Litteratur

- Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Atlas of Tumor Pathology. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1958; sect. 7, fascicle 25:18-19,193-195.
- Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Atlas of Tumor Pathology. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 2001; serie 3, fascicle 31:30-39.
- Nguyen BN, Flejou JF, Terris B et al. Focal nodular hyperplasia of the liver. Am J Surg Pathol 1999;23:1441-54.
- Makhlouf HR, Abdul-AI HM, Goodman ZD. Diagnosis of focal nodular hyperplasia of the liver by needle biopsy. Hum Pathol 2005;36:1210-6.
- Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J et al. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. Mod Pathol 1989;2:456-62.
- Brady MS, Coit DG. Focal nodular hyperplasia of the liver. Surg Gynecol Obstet 1990;171:377-81.
- Behrend M, Flemming P, Halbfass HJ. Eine spontan blutende focal noduläre Hyperplasie als seltene Ursache eines akuten Abdomens. Chirurg 2001;72:1201-4.
- Kleespies A, Settmacher U, Neuhaus P. Spontanruptur einer fokalen nodulären Hyperplasie der Leber. Zentralbl Chir 2002;127:326-8.
- Wanless IR. The pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:342-3.
- Scalori A, Tavani A, Gallus S et al. Oral contraceptives and the risk of focal nodular hyperplasia of the liver: a case-control study. Am J Obstet Gynecol 2002;186:195-7.
- Mathieu D, Kobeiter H, Maison P et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. Gastroenterology 2000;119:280.
- Espersen T. Liver tumor and prolonged oral contraception. Ugeskr Læger 1979;141:1581-2.
- Luciani A, Kobeiter H, Maison P et al. Focal nodular hyperplasia of the liver in men: is presentation the same in men and women. Gut 2002;50:877-80.
- Kehagias D, Mouloupoulos L, Antoniou A et al. Focal nodular hyperplasia: imaging findings. Eur Radiol 2001;11:202-12.
- Vecchio FM, Fabiano A, Ghirlanda G et al. Fibrolamellar carcinoma of the liver: the malignant counterpart of focal nodular hyperplasia with oncocytic change. Am J Clin Pathol 1984;81:521-6.
- Bioulac-Sage P, Lepreux S, Laurent C et al. Adenome ou hyperplasie nodulaire focale du foie? Gastroenterol Clin Biol 2001;25:866-8.
- Von Herbay A, Vogt C, Willers R et al. Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions. J Ultrasound Med 2004;23:1557-68.
- Charny CK, Jarnagin WR, Schwartz LH et al. Management of 155 patients with benign liver tumors. Br J Surg 2001;88:808-13.
- Kalil AN, Mastalir ET. Laparoscopic hepatectomy for benign liver tumors. Hepatogastroenterology 2002;49:803-5.
- Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F et al. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women. Hepatology 1995;22:1674-81.

Prænatal screening og diagnostik efter behandling for barnløshed

Læge Anne Cathrine R. Gjerris, overlæge Anne Loft, læge Anja B. Pinborg, overlæge Michael Christiansen & professor Ann Tabor

Rigshospitalet, Juliane Marie Centeret, Ultralydklinikken og Fertilitetsklinikken, og Statens Serum Institut, Klinisk Biokemisk Afdeling

Resume

Kvinder, der er gravide efter behandling for barnløshed, adskiller sig fra kvinder, der er blevet spontant gravide mht. prænatal screening og fosterdiagnostik: De er ældre og har dermed større risiko for at vente et barn med Downs syndrom, deres børn har en let øget risiko for medfødte misdannelser, og endvidere har de et stort ønske om at undgå invasiv diagnostik. Konklusionen på denne oversigtsartikel er, at 1. trimester-screening er et acceptabelt tilbud til disse kvinder, om end større undersøgelser er nødvendige for at afgøre, om der skal indføres en korrektionsfaktor for de biokemiske markører.

Børn, der er født som resultat af vellykket fertilitetsbehandling, udgør i dag 6-7% af en dansk fødselsårgang. Tal fra Dansk Fertilitetsråds årsrapport 2004 viser, at behandling for barnløshed i 2003 førte til fødsel af 2.486 levendefødte børn (svarende til 6,1% af fødselsårgangen). En foreløbig opgørelse af behandlingsforløb i 2004 tyder på, at godt 4.800 børn kom til verden som resultat heraf (svarende til ca. 7,5% af en fødselsårgang) [1]. Behandling for barnløshed refererer her til både inseminationsbehandling (IUI), standard in vitro-fertilisering (IVF) og in vitro-fertilisering med mikroinsemination (ICSI). IVF og ICSI vil fremover under et blive benævnt *assisted reproductive techniques* (ART). ART er baggrund for knap to tredjedele af graviditeterne.

Sundhedsstyrelsen udsendte i september 2004 nye retningslinjer for fosterdiagnostik i Danmark [2]. Alle kvinder skal i henhold hertil tilbydes information om mulighederne for prænatal screening/fosterdiagnostik. Tilbuddet omfatter muligheden for at tilvælge en risikovurdering ud fra 1. trimester-screening med en kombinationstest bestående af nakkefoldsskanning og dobbelttest med efterfølgende tilbud om

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

invasiv diagnostik (fostervands- eller moderkageprøve), hvis risikoen for Downs syndrom er større end 1:250. Endvidere omfatter retningslinjerne mulighed for at vælge en sen gennemskanning i 18.-22. graviditetsuge med henblik på at diagnosticere eventuelle misdannelser hos barnet. Med fostervands- eller moderkageprøve kan man med stor sikkerhed påvise en kromosomfejl, men de indebærer samtidig en abortrisiko på ca. 1% [3, 4]. Formålet med risikovurderingen er bl.a. at begrænse anvendelsen af invasive diagnostiske test. Tidligere var fostervands- eller moderkageprøve et tilbud til alle kvinder over 35 år, hvilket medførte, at 10-11% af alle gravide fik foretaget en invasiv undersøgelse, samtidig med at kun ca. 37% af fostrene med Downs syndrom blev diagnosticeret (= detektionsrate (DR)). Kun godt 50% af de invasive undersøgelser blev dog udført på aldersindikation, resten blev udført primært på psykologisk indikation. Med den nye screeningspolitik forventer man at opspore 90% af fostrene med Downs syndrom med en falsk positiv-rate (FPR) på 5% [5]. FPR angiver den andel af de gravide, der får tilbudt en invasiv diagnostisk test på baggrund af en høj risikovurdering, og indeholder således de få sandt positive tillige med de falsk positive, som udgør langt størstedelen.

Kvinder, der er gravide efter assisteret reproduktion, er gennemsnitligt ældre end den gravide baggrundspopulation og har derfor en øget risiko for at vente et barn med Downs syndrom. Siden indførelsen af ART har man diskuteret, om risikoen for kromosomfejl er øget efter disse behandlinger. Der synes at være enighed om, at IVF-teknologi som sådan ikke medfører en øget risiko for aneuploidi [6], mens ICSI-behandling muligvis medfører en let øget risiko for visse kønskromosomanomalier og autosomale de novo-anomalier [7].

Man har i flere store registerundersøgelser og metaanalyser påvist, at graviditeter opstået efter ART endvidere er forbundet med en øget risiko for perinatal mortalitet (odds-ratio (OR) 1,7-2,2) [8, 9], præterm fødsel (OR 2,0-3,3) [8, 9], lav fødselsvægt (OR 1,7-3,0) [8, 9] og misdannelser (OR 1,3-1,4) [10-12] set i forhold til spontant opståede graviditeter. Den øgede risiko for negative neonatale følger virkninger kan delvis forklares ud fra den øgede forekomst af flerfoldsgraviditeter og karakteristika ved forældrene (hovedsageligt moderens alder og paritet). Trods kontrol for disse konfoundere er der dog fortsat en øget risiko for enkeltfødte børn efter ART [8-12].

I nyere undersøgelser har man fundet, at subfekunditet (infertilitetslængde > 12 måneder) hos primiparae uden fertilitetsbehandling er associeret med øget risiko for præterm fødsel, lav fødselsvægt og neonatal mortalitet, hvilket kunne tyde på, at det er subfekunditeten og ikke infertilitetsbehandlingen per se, der medfører en øget risiko [13, 14].

Behandling for barnløshed indebærer almindeligvis et langt og ofte psykologisk belastende forløb. Kvinder, der er blevet gravide efter ART, har derfor særlig interesse i at undgå den invasive diagnostik pga. den hermed forbundne abortrisiko. Det nye 1. trimesters-screeningstilbud vil derfor være til fordel for

Dansk Fertilitetsselskabs retningslinjer for prænatal diagnostik ved fertilitetsbehandling

Det anbefales, at kvinder, der er gravide efter in vitro-fertilisering (IVF)/in vitro-fertilisering med mikroinsemination (ICSI)- eller insemination (IUI)-behandling, tilbydes:

1. trimester-prænatal screening (dobbeltest og nakkefoldsskanning) samt 18.-22.-uges-misdannelsesskanning

Kvinder, der er gravide efter ICSI-behandling, bør endvidere have mulighed for at gå direkte til invasiv undersøgelse, hvis de skulle ønske dette efter rådgivning

Ved flerfoldsgraviditeter anbefales screening alene med nakkefoldsskanning; serummarkører bør som hovedregel ikke anvendes

2. trimester-serum-screening (tripeltesten) bør ikke anvendes til kvinder, der er gravide efter stimulationsbehandling, da testen giver for høj falsk positiv-rate

disse kvinder under forudsætning af, at screeningsperformance (FPR og DR) er acceptable. Tidligere undersøgelser har vist, at 2. trimester-serum-screening (tripeltesten) ikke rutinemæssigt bør anvendes ved ART-graviditeter, idet fordelingen af de anvendte serummarkørkoncentrationer hos denne gruppe adskiller sig fra fordelingen hos spontant gravide [15-22]. Ca. 20% af de graviditeter, der er opstået efter behandling for barnløshed i Danmark, er flerfoldsgraviditeter (99% tvillinger og 1% trillinger), hvilket yderligere vanskeliggør prænatal screening/diagnostik. Formålet med denne oversigtsartikel er at belyse prænatal screening og fosterdiagnostik i relation til graviditeter opstået efter ART med særlig vægt på at evaluere, om 1. trimester-screening er et acceptabelt tilbud til denne selekterede gruppe.

Metode

Der er søgt i Medline og Embase via Pubmed samt i Cochrane-databasen, med søgeordene: *IVF, ICSI, ART, first trimester screening, Downs syndrome screening, CVS, amniocentesis, nuchal translucency, second trimester screening, malformations, PAPP-A* og β -hCG

Søgningen er foretaget i august 2005 og var begrænset til engelsksprogede artikler. Alle artikler om 1. trimester-screening og ART er medtaget, for 2. trimester-screening og ART er undersøgelser fra før 1996 eller undersøgelser med færre end 50 ART-graviditeter ikke medtaget.

Singletongraviditeter

1. trimester-screening

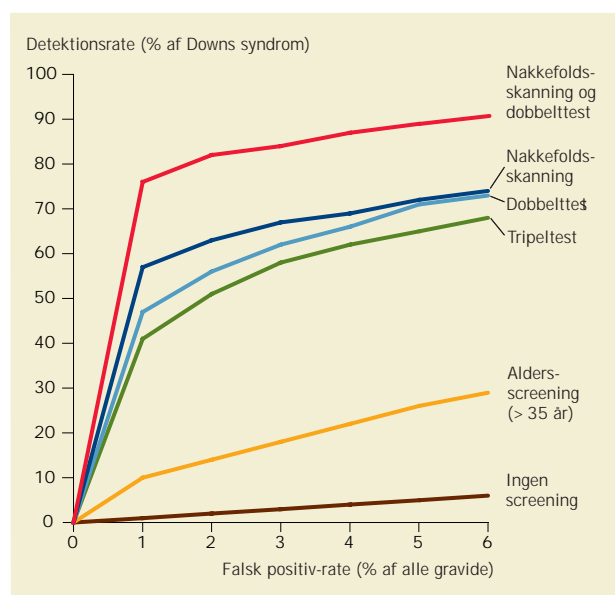
Serummarkører

Serummarkørene ved 1. trimester-screening er pregnancy-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 1. Et foster ved gestationsalderen for nakkefoldsskanning. Afstanden mellem krydsene angiver nakkefoldens tykkelse.



Figur 2. Detektionsrate og falsk positiv-rate ved forskellige screeningsmetoder [5].

associated plasma protein A (PAPP-A) og frit β -humant choriongonadotropin (hCG). Ved Downs syndrom-afficerede graviditeter er PAPP-A-koncentrationen i maternelt serum lavere og koncentrationen af frit β -hCG højere end ved kromosomt normale graviditeter. Screeningsperformance for dobbelttesten i en normal gravid population indebærer en DR på 60-70% ved en FPR på 5% [23].

Den materielle koncentration af serummarkører ændrer sig fra dag til dag i graviditeten, og ved håndtering af disse markører anvendes derfor begrebet *multiple of the median* (MoM), hvor den aktuelle koncentration divideres med medianværdien for den pågældende gestationsalder (GA). MoM-værdien er således uafhængig af GA, og den gennemsnitlige MoM-værdi for en normal population bør være 1,00.

Nakkefoldsskanning

Ved nakkefoldsskanning måles den tynde væskeansamling, alle fostre har under huden i nakkeregionen (Figur 1). Det har vist sig, at jo tykkere denne væskebræmme er, desto større er risikoen for, at fosteret har Downs syndrom. Også andre kromosomanomalier og strukturelle misdannelser hos fosteret er associeret med en tyk nakkefold. Nakkefolden alene som screeningsmarkør har en DR på 70% ved en FPR på 5% [24]. Nakkefoldens tykkelse er ligesom serummarkørerne afhængig af fosterets GA, og angives derfor normalt i MoM.

Kombineret risikoberegning

Når de biokemiske og sonografiske markører kombineres, forbedres screeningsperformance, og man har påvist, at ca. 90% af fostrene med Downs syndrom kan findes ved en FPR på 5% [5, 23, 24]. I en ny stor dansk undersøgelse har man påvist endnu bedre resultater med en DR på 91% ved en FPR på 2,3% [25]. I alle risikoberegninger indkalkuleres den materielle aldersrelaterede risiko.

Figur 2 illustrerer forholdet mellem FPR og DR for forskellige screeningsmetoder. Afhængigt af hvor høj en FPR, der kan accepteres, kan DR øges. I Danmark har man besluttet, at FPR for prænatal screening med kombinationen af nakkefoldsskanning og dobbelttest ikke må overstige 5%, og at DR skal ligge omkring 90%. DR og FPR er endvidere afhængige af, hvor man fastsætter sin risikogrænse. En risiko større end 1:250 (ved termin) for at vente et barn med Downs syndrom er i Danmark sat som risikogrænse. Hvis denne grænse ændres f.eks. til 1:400, vil man øge DR, men på bekostning af en højere FPR.

Kombineret risikoberegning efter assisted reproductive techniques

Data for 1. trimester-screening efter ART er sparsomme, og resultaterne er modstridende. Af Tabel 1 fremgår det, at man i flere undersøgelser har fundet en signifikant nedsat PAPP-A-koncentration ved ART-graviditeterne sammenlignet med hos spontant gravide kontrolpersoner [29-32] og en højere koncentration af frit β -hCG [27, 29, 30], hvorimod man i to studier ikke har fundet signifikante forskelle [26, 33]. Derudover er der i to af syv studier påvist en signifikant forskel i nakkefoldstykkelsen [28, 31], således at der er tykkere nakkefold hos fostre ved ART-graviditeter. I ART-graviditeterne ligger FPR på 4,6-10,3% sammenlignet med 3,3-7,1% i kontrolgrupperne [26-28, 30, 32].

2. trimester-screening

Tripeltest

2. trimester-screening er baseret på tre materielle serummarkører: alfafetoprotein (AFP), ukonjugeret østriol (uE3) og hCG. Ved Downs syndrom-afficerede graviditeter er hCG-koncentrationen højere, mens koncentrationen af AFP og uE3 er lavere end ved kromosomt normale graviditeter. DR for tripeltesten anvendt på en spontant gravid population er 60-70% med en FPR på 5% (Figur 2).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Værdier af *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A), frit β -humant choriongonadotropin (hCG) og nakkefoldens (NF) tykkelse ved 1. trimester-serum-screening af gravide efter forskellige *assisted reproductive techniques* (ART)-metoder.

Reference	ART-metode (antal cases)	PAPP-A MoM (SD) ^a	Frit β -hCG MoM (SD) ^a	NF MoM (SD) ^a
<i>Bellver et al</i> , 2005 [26]	IVF (n = 47)	–	–	–
	ICSI (n = 222)	Samlet	Samlet	–
	OD (n = 190)	1,16	1,11	–
	OS (n = 97)	–	–	–
<i>Ghisoni et al</i> , 2003 [27]	IVF (n = 50)	0,99 (0,69)	1,16 (0,79)	–
	ICSI (n = 92)	0,98 (0,56)	1,09 (0,59)	–
<i>Hui et al</i> , 2005 [28]	IVF (n = 119)	–	–	1,07
	ICSI (n = 81)	–	–	1,09
	FER ^{IVF} (n = 62)	–	–	1,09
	FER ^{ICSI} (n = 39)	–	–	1,04
<i>Hui et al</i> , 2005 [29]	IVF (n = 92)	0,83	0,87	–
	ICSI (n = 57)	0,70	0,82	–
	FER ^{IVF} (n = 54)	0,95	1,21	–
	FER ^{ICSI} (n = 31)	0,66	0,96	–
<i>Liao et al</i> , 2001 [30]	IVF (n = 220)	1,00 (0,58)	1,21 (1,09)	0,97 (0,37)
	ICSI (n = 30)	0,86 (0,39)	1,09 (0,62)	1,00 (0,27)
	OS (n = 161)	1,04 (0,66)	0,96 (0,77)	0,96 (0,28)
<i>Maymon et al</i> , 2004 [31]	IVF (n = 99)	0,78	–	1,14
<i>Orlandi et al</i> , 2002 [32]	IVF (n = 32)	0,79	0,84	1,10
	ICSI (n = 42)	0,96	1,13	1,02
<i>Wøjdemann et al</i> , 2001 [33]	IVF (n = 47)	1,02	1,14	0,97
	OS (n = 63)	0,89	1,08	1,02

a) Oplyst, hvis angivet i originalartikel.

Kursiv markerer, at tallet er signifikant, når der sammenlignes med spontant gravid kontrolgruppe.

MoM = *multiple of the median*; IVF = *in vitro*-fertilisering; ICSI = *intracytoplasmatisk spermijektion*; FER = *frozen embryo replacement*; OD = *oocydonation*; OS = *ovariestimulation*; SD = *standarddeviation*.

Tripeltest efter assisted reproductive techniques

I en oversigtsartikel fra 2002 konkluderede man, at 2. trimester-screening anvendt ved graviditeter opstået efter ART medfører forhøjet FPR og derfor ikke er anvendelig som rutinescreening hos disse kvinder [34]. Dette skyldes primært, at man i flere undersøgelser har fundet signifikant forhøjet hCG-koncentration [15-18, 20, 22] og signifikant nedsat uE3-koncentration [16, 22]. I to studier har man dog ikke fundet nogen forskel i FPR ved ART-graviditeter sammenlignet med ved spontant opnåede graviditeter [19, 21] (Tabel 2). I ART-graviditeterne ligger FPR på 18,5-30,4% sammenlignet med 6,6-16,6% i kontrolgrupperne [15-22].

Tripeltest integreret med den kombinerede test

I de tilfælde, hvor den beregnede risiko ved den kombinerede 1. trimester-test ligger tæt på risikogrænsen, kan tripeltesten anvendes og integreres med svaret på den kombinerede test. Dette kræver dog specialviden og stiller store krav til informationen af den gravide, ligesom det for den gravide forlænger ventetiden på en afklaring.

Tvillingegraviditeter

1. trimester-screening

Serumscreening har begrænset klinisk værdi ved tvillingegraviditeter, idet et rask foster kan maskere de anormale materielle serummarkører fra et afficeret foster.

Selv om man ved serumscreening opdager en afficeret graviditet, vil undersøgelsen ikke vise, hvilken tvilling det drejer sig om [34].

Dette problem undgås ved screening med nakkefoldsskanning, da denne giver en fosterspecifik risikoberegning, og nakkefoldens tykkelse er uafhængig af antallet af fostre [35]. I Danmark anvendes serumscreening ved dikoriotiske tvillingegraviditeter ikke rutinemæssigt, der anvendes udelukkende screening med nakkefoldsskanning. Ved monokoriotiske tvillingegraviditeter er biokemisk screening lige så anvendelig som ved singletongraviditeter [36].

Der er ikke fundet nogen studier, hvori man har undersøgt, hvilken indflydelse ART har på 1. trimester-serummarkørerne ved tvillingegraviditeter.

2. trimester-screening

I et enkelt studie har man evalueret 2. trimester-serum-AFP og hCG ved IVF-tvillingegraviditeter og fundet, at hCG-koncentrationen var signifikant forhøjet sammenlignet med hos spontant gravide kontrolpersoner [37].

I et arbejde med 60 tvillinger, der blev født efter både spontan befrugtning og ART, fandt man, at FPR for tvillinger var hhv. 5% og 15% ved nakkefoldsskanning vs. tripeltest [38].

Skanning i 18.-22. graviditetsuge

Ifølge Sundhedsstyrelsens nye retningslinjer skal den gravide

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Værdier af alfafetoprotein (AFP), ukonjugeret østriol (uE3) og humant choriongonadotropin (hCG) ved 2. trimester-serum-screening af gravide efter forskellige *assisted reproductive techniques* (ART)-metoder.

Reference	ART-metode (antal cases)	hCG MoM (SD) ^a	AFP MoM (SD) ^a	uE3 MoM (SD) ^a
<i>Bar-Hava et al, 2001 [15]</i>	IVF (n = 71)	1,31 (0,8)	1,13 (0,5)	1,02 (0,3)
<i>Barkai et al, 1996 [16]</i>	IVF (n = 261) OS (n = 1.095)	0,93 1,09	0,98 1,02	0,92 0,91
<i>Frishman et al, 1997 [17]</i>	IVF (n = 69)	1,22	0,95	0,90
<i>Maymon & Schulman, 2001 [18]</i>	IVF (n = 46) OD (n = 37)	1,38 1,32	1,04 1,45	1,11 0,97
<i>Muller et al, 2003 [19]</i>	IVF (n = 970) ICSI (n = 545)	1,10 1,01	0,97 0,95	0,90 1,00
<i>Raty et al, 2002 [20]</i>	IVF (n = 58) ICSI (n = 32) FER (n = 26)	1,19 1,07 1,33	0,95 1,00 1,15	– – –
<i>Rice et al, 2005 [21]</i>	IVF (n = 88)	1,12	0,99	1,12
<i>Wald et al, 1999 [22]</i>	IVF (n = 115)	1,09	0,99	0,94

a) Oplyst, hvis angivet i originalartikel.

Kursiv markerer, at tallet er signifikant, når der sammenlignes med spontant gravid kontrolgruppe. MoM = *multiple of the median*; IVF = *in vitro*-fertilisering; ICSI = *intracytoplasmatisk spermieinjektion*; FER = *frozen embryo replacement*; OD = *oocytdonation*; OS = *ovariestimulation*; SD = *standarddeviation*.

efter information have mulighed for at tilvælge en sen gennemskanning, den såkaldte misdannelsesskanning.

Flere undersøgelser peger på, at der er en 30-40% øget risiko for medfødte misdannelser hos børn født efter ART [10-12]. Størstedelen af de misdannelser, der er sat i forbindelse med ART, er mulige at diagnosticere ved ultralydskanning (neuralrørsdefekter, gastrointestinale atresier og hjertemisdannelser [11]). De sværeste misdannelser kan oftest diagnosticeres allerede ved tidspunktet for nakkefoldsskanning, mens andre defekter først er mulige at se ved en højere GA. For kvinder, der er gravide efter ART, er det derfor særlig vigtigt, at der er mulighed for at tilvælge både 1. trimester-screening og misdannelsesskanning i 18.-22 uge.

Diskussion

ART-graviditeter er forbundet med en overrisiko for lav fødselsvægt, præterm fødsel og perinatal mortalitet [8, 9]. Samtidig er det fundet, at koncentrationen af de biokemiske markører, der anvendes ved prænatal screening, har et andet niveau i ART-graviditeter end i spontane graviditeter. Det mest konsistente fund er en lavere PAPP-A-koncentration ved 1. trimester-screening. Disse to fænomener hænger måske sammen, idet lav PAPP-A-koncentration i flere undersøgelser er vist at være associeret med forringet obstetrisk udkomme [39].

PAPP-A er en protease til insulinlignende vækstoffaktor (IGF)-bindende protein. Lav PAPP-A-koncentration fører derfor til høj koncentration af IGF-bindende protein og som konsekvens heraf lav koncentration af frit IGF. I flere studier har man påvist, at IGF *in vitro* har betydning for vækst af dyret trofoblastvæv, og at det spiller en vigtig rolle i den auto-krine og parakrine kontrol af trofoblastens indvækst i decidua [40]. Det er derfor nærliggende at forestille sig, at obstetriske

tilstande, der kan være en konsekvens af et unormalt føtoplacenta-kredsløb (fosterdød, intrauterin væksthæmning (IUGR) og lav fødselsvægt), er associeret med lav PAPP-A-koncentration.

Den forhøjede β -hCG-koncentration fundet ved 2. trimester-screening og til dels ved 1. trimester-screening er forsøgt forklaret på forskellig vis: som følge af ekstraplacental produktion af hCG i forbindelse med flere corpora lutea, udiagnosticeret multipel tidlig implantation og/eller eksogen hormontilførsel i forbindelse med fertilitetsbehandlingen [34]. Virkningen af samtlige faktorer er dog tvivlsom i 16.-20. graviditetsuge, hvor tripeltesten foretages, og årsagen er ikke klarlagt. En større effekt på 1. trimesters serummarkører ville desuden være at forvente, hvorimod det modsatte ser ud til at være tilfældet. Flere forfattere konkluderer derfor, at forskellen snarere skyldes en bagvedliggende patologi ved selve graviditeten [34].

Den eksakte årsag til de »skæve« serummarkører hos kvinder, der er gravide efter ART, er således ikke kendt, men de er måske resultatet både af årsagen til og behandlingen af infertilitet. Den øgede forekomst af perinatal mortalitet, præterm fødsel, lav fødselsvægt og let øget risiko for medfødte misdannelser kan være en følge af fertilitetsbehandlingen, men er nok snarere et resultat af den bagvedliggende infertilitet. Uanset årsagen medfører ovenstående, at kvinder, der er gravide efter ART, udgør en særlig gruppe, når det gælder prænatal screening og fosterdiagnostik. De studier, der foreligger på nuværende tidspunkt, har vist divergerende resultater, hvilket kan skyldes, at undersøgelserne inkluderer et beskedent antal cases. Da kvinder, der bliver gravide efter ART, gennemsnitligt er ældre end den gravide baggrundsbeholdning, og ca. 35% er over 35 år, vil 1. trimester-screening på trods af en muligt

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

let forhøjet FPR reducere antallet af kvinder, der bliver tilbudt invasiv diagnostik i forhold til, hvis alderskriteriet alene bliver anvendt. 1. trimester-screening synes således at være det bedste screeningstilbud på nuværende tidspunkt, men det er vigtigt gennem større studier at få afklaret, om der skal indføres en korrektionsfaktor for ART ved risikoberegningen. En igangværende landsdækkende undersøgelse af ca. 1.750 ART-graviditeter forventes at afklare dette.

Som beskrevet er der i de seneste år publiceret flere meta-analyser, hvori man konkluderer, at der er en let øget risiko for bl.a. misdannelser hos ART-børn. Det må derfor tilrådes, at såvel IVF- som ICSI-gravide anbefales både 1. trimester-screening og misdannelsesskanning i 18.-22. graviditetsuge.

Dansk Fertilitetselskab har i efteråret 2005 udarbejdet nationale evidensbaserede retningslinjer, som er i overensstemmelse med ovenstående.

Det må konkluderes, at med vor nuværende viden er anbefalingerne vedrørende prænatal screening og diagnostik for kvinder, der er gravide efter ART, de samme som for spontant gravide kvinder, dog med den undtagelse at 2. trimester-serum-screening ikke rutinemæssigt bør anvendes.

Korrespondance: Anne Cathrine R. Gjerris, Hasselhøj 11, DK-3070 Snekersten. E-mail: ac@gjerris.dk

Antaget: 2. juni 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Årsrapport 2004. København: Dansk Fertilitetselskab, 2005.
2. Retningslinjer for fosterdiagnostik – prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik. København: Sundhedsstyrelsen, 2004.
3. Tabor A, Philip J, Madsen M et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-93.
4. 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.
5. Fosterdiagnostik og risikovurdering – Rapport fra en arbejdsgruppe nedsat af Sundhedsstyrelsen. København: Sundhedsstyrelsen, 2003.
6. Koulischer L, Verloes A, Lesenfant S et al. Genetic risk in natural and medically assisted procreation. *Early Pregnancy* 1997;3:164-71.
7. Bonduelle M, van AE, Joris H et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 2002;17:2600-14.
8. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D et al. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004;328:261.
9. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:551-63.
10. 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.
11. Kallen B, Finnstrom 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.
12. 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.
13. Basso O, Baird DD. Infertility and preterm delivery, birthweight, and Caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort. *Hum Reprod* 2003;18:2478-84.
14. Basso O, Olsen J. Subfecundity and neonatal mortality: longitudinal study within the Danish national birth cohort. *BMJ* 2005;330:393-4.
15. Bar-Hava I, Yitzhak M, Krissi H et al. Triple-test screening in in vitro fertilization pregnancies. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:226-9.
16. Barkai G, Goldman B, Ries L et al. Down's syndrome screening marker levels following assisted reproduction. *Prenat Diagn* 1996;16:1111-4.
17. Frishman GN, Canick JA, Hogan JW et al. Serum triple-marker screening in in vitro fertilization and naturally conceived pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;90:98-101.
18. Maymon R, Shulman A. Comparison of triple serum screening and pregnancy outcome in oocyte donation versus IVF pregnancies. *Hum Reprod* 2001;16:691-5.
19. Muller F, Dreux S, Lemeur A et al. Medically assisted reproduction and second-trimester maternal serum marker screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2003;23:1073-6.
20. Raty R, Virtanen A, Koskinen P et al. Serum free beta-HCG and alpha-feto-protein levels in IVF, ICSI and frozen embryo transfer pregnancies in maternal mid-trimester serum screening for Down's syndrome. *Hum Reprod* 2002;17:481-4.
21. Rice JD, McIntosh SF, Halstead AC. Second-trimester maternal serum screening for Down's syndrome in in vitro fertilization pregnancies. *Prenat Diagn* 2005;25:234-8.
22. Wald NJ, White N, Morris JK et al. Serum markers for Down's syndrome in women who have had in vitro fertilisation: implications for antenatal screening. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1304-6.
23. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997;17:821-9.
24. Nicolaides KH, Snijders RJ, Cuckle H. The 11-14-week scan: the diagnosis of fetal abnormalities. New York: Parthenon, 1999.
25. Wøjdemann KR, Shalmi AC, Christiansen M et al. Improved first-trimester Down syndrome screening performance by lowering the false-positive rate: a prospective study of 9941 low-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:227-33.
26. Bellver J, Lara C, Soares SR et al. First trimester biochemical screening for Down's syndrome in singleton pregnancies conceived by assisted reproduction. *Hum Reprod* 2005;20:2623-7.
27. Ghisoni L, Ferrazzi E, Castagna C et al. Prenatal diagnosis after ART success: the role of early combined screening tests in counselling pregnant patients. *Placenta* 2003;24(suppl B):S99-S103.
28. Hui PW, Tang MH, Lam YH et al. Nuchal translucency in pregnancies conceived after assisted reproduction technology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:234-8.
29. Hui PW, Lam YH, Tang MH et al. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and free beta-human chorionic gonadotrophin in pregnancies conceived with fresh and frozen-thawed embryos from in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Prenat Diagn* 2005;25:390-3.
30. Liao AW, Heath V, Kametas N et al. First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction. *Hum Reprod* 2001;16:1501-4.
31. Maymon R, Shulman A. Integrated first- and second-trimester Down's syndrome screening test among unaffected IVF pregnancies. *Prenat Diagn* 2004;24:125-9.
32. Orlandi F, Rossi C, Allegra A et al. First trimester screening with free beta-HCG, PAPP-A and nuchal translucency in pregnancies conceived with assisted reproduction. *Prenat Diagn* 2002;22:718-21.
33. Wøjdemann KR, Larsen SO, Shalmi A et al. First trimester screening for Down syndrome and assisted reproduction: no basis for concern. *Prenat Diagn* 2001;21:563-5.
34. Maymon R, Jauniaux E. Down's syndrome screening in pregnancies after assisted reproductive techniques: an update. *Reprod Biomed Online* 2002;4:285-93.
35. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K et al. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:999-1003.
36. Wald NJ, Rish S, Hackshaw AK. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2003;23:588-92.
37. Raty R, Virtanen A, Koskinen P et al. Maternal midtrimester serum AFP and free beta-HCG levels in in vitro fertilization twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2000;20:221-3.
38. Maymon R, Dreazen E, Rozinsky S et al. Comparison of nuchal translucency measurement and second-trimester triple serum screening in twin versus singleton pregnancies. *Prenat Diagn* 1999;19:727-31.
39. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1762-7.
40. Giudice LC, Conover CA, Bale L et al. Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed during human implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2359-66.