

Den Nationale Fødselskohorte – Bedre Sundhed for Mor og Barn

Jørn Olsen

Nationale forskningserfaringer

Det er alment accepteret, at graviditetsperioden og den tidlige barndom er vigtig i et folkesundhedsperspektiv. De fleste offentlige midler, der bruges på forebyggelse, anvendes på denne periode. Disse midler skal naturligvis anvendes bedst muligt, dvs. at skadelige påvirkninger skal fjernes eller mindskes, og den psykiske, sociale og medicinske sundhed skal fremmes. Nogle af disse aktiviteter kan baseres på sund fornuft, som ofte er udtryk for viden kumuleret over generationer. Andre aktiviteter skal baseres på forskning. En stor del af denne forskning har været baseret på graviditetskohorter. Den største af disse blev gennemført i USA i 1950'erne (The Collaborative Perinatal Cohort) med lidt over 50.000 deltagere. Formålet med denne undersøgelse var først og fremmest at studere sammenhænge mellem fødselskomplikationer og hjerneskader. Rigshospitalets kohorte fra samme periode på ca. 10.000 gravide havde både sociale og obstetriske formål og blev til i et samarbejde med amerikanske kolleger. Psykiatere og psykologer har været de mest aktive til at udnytte dette datamateriale. En kohorte af tilsvarende størrelse blev planlagt i 1980'erne, denne gang med en meget omfattende dataindsamling, hvor mange forskergrupper var involveret. Her udeblev den amerikanske støtte, og projektet blev aldrig realiseret. Bedre Sundhed for To var et lokalsamfundsforsøg, der blev gennemført i Odense og Ålborg i 1984-1987. Dette studies data blev og bliver brugt som en graviditetskohorte, der omfatter ca. 11.000 gravide. I 1989 påbegyndte man på Obstetriske Afdeling ved Århus Universitetshospital etablering af en konsekutiv graviditetskohorte, som fortsat er aktiv både med hensyn til rekruttering og followup.

Den forskningsmæssige baggrund

Ideen om en stor national fødselskohorte bygger således på både nationale og internationale erfaringer. Behovet for dette studie er først og fremmest opstået pga. en række nye vigtige forskningsmæssige iagttagelser. En række iagttagelser satte fokus på den tidlige livsfases betydning for store folkesygdomme, visse kræftsygdomme, alvorlige psykiske lidelser og andre sygdomme og funktionsforstyrrelser [1]. Mange forhold talte således for at påbegynde en fødselskohorte, der skulle starte tidligt i graviditeten, være stor og omfatte en biologisk bank. Et sådant projekt forudsætter ikke alene betydelige økonomiske midler, men også menneskelige resurser. Hvis ikke Grundforskningsfonden havde valgt at satse penge på et

epidemiologisk forskningscenter, var projektet næppe blevet realiseret.

Kortlægningen af det humane genom åbnede helt nye muligheder for genmiljøstudier, der forudsatte adgang til biologisk materiale, der ikke fandtes i de tidligere danske kohorter. Nogle af de vigtige hypoteser, der skulle efterprøves, forudsatte ligeledes adgang til biologiske markører for immunrespons samt miljø- og kostpåvirkninger. Man havde ikke detaljerede oplysninger om kostforhold i graviditeten og den tidlige barndom i nogen af de tidlige studier. Det blev klart, at vor viden på disse områder ikke kunne bære en evidensbaseret rådgivning. Det blev også klart, at det tidsmæssige perspektiv måtte være langt, og den vigtigste udnyttelse af disse datamaterialer ligger langt ude i fremtiden. Ejendomsret og brugsret til data var noget, der måtte baseres på nye principper og traditioner i en kohorte, der strakte sig fra konceptionen til døden.

Selv om undersøgelsens hovedidé er at studere tidlige årsager til sygdomme, der først debuterer senere i livet, har man fortsat en betydelig mortalitet og morbiditet knyttet til graviditetsperioden, hvilket trænger til belysning.

Lav fekunditet er meget hyppig (ca. 15% af alle par, der forsøger at få et barn, må vente mindst et år på, at det lykkes) [2], og selv om vi kender visse årsager til både den mandlige og den kvindelige del af ufrugtbarhedsætiologien, er størstedelen af de bagvedliggende årsager til lav fekunditet fortsat ukendt. Måske skal denne ætiologi delvis søges i graviditetsperioden. Prænatale miljømæssige årsager til lav sædkvalitet har været et område, der i de senere år har fået betydelig forskningsmæssig opmærksomhed [3].

Spontane aborter er hyppige. Vi regner med, at ca. 30% af alle konceptioner ender med en spontan abort [4]. Lidt over en tredjedel af disse ses i den tidsperiode, hvor graviditeten er klinisk erkendt. Hvor stor en del af disse aborter, der er forebyggelige, vides ikke, men det er formentlig kun en mindre del. Visse infektioner kan fremkalde abort, men det drejer sig tilsyneladende kun om helt specifikke infektioner. Feber som sådan synes ikke at korrelere med klinisk erkendte og sene aborter [5]. Et forskningsområde, der også fortjener større opmærksomhed, er lægemidlers betydning for abortrisikoen. Thalidomidkatastrofen satte megen fokus på lægemidlers eventuelle teratogene effekter. Misdannelsesregistre blev etableret verden over, og adskillige studier blev iværksat for at undersøge, om også andre lægemidler øgede hyppigheden af

medfødte misdannelser. I næsten alle disse studier fokuserede man på misdannelsesforekomster ved fødslen og prævalensen af medfødte misdannelser. Der har været langt mindre opmærksomhed på de fostre, der ikke overlevede et normalt gestationsforløb og endte som aborter [6]. Abortstudierne er vanskelige, fordi hovedparten af aborterne falder i den tidlige graviditet, hvor graviditeten kun kan diagnosticeres biokemisk. Tidsrummet mellem udstødelsen af det døde foster og fosterdøden kan desuden være flere dage, og dødstidspunktet er som regel ukendt. Fosteret kan måske helt absorberes, som det undertiden ses i tvillingegraviditeter. Tidspunktet for konceptionen er endog ukendt i de fleste situationer, hvilket vanskeliggør korrekte overlevelsesanalyser. Specielt fordi alle gestationsaldersberegningerne er behæftet med en vis usikkerhed, især for de graviditeter, der ender med en abort.

Talrige studier har omhandlet årsager til lav fødselsvægt; i den senere tid mest i relation til føtal programmering og udvikling af insulinresistens [7-9]. Tidligere blev fødselsvægt anvendt som effektmål, fordi lav fødselsvægt korrelerer med perinatal mortalitet. Denne korrelation skyldes formentlig først og fremmest, at børn født med lav fødselsvægt ofte er født præterme. Nogle mener, at forskningen i lav fødselsvægt har bevæget sig ind i ufrugtbare blindgyder [10].

Forskning i præterm fødsel er vigtig, fordi hyppighed af præterm fødsel er høj, og fordi forebyggelsen af præterm fødsel kan forhindre en alvorlig perinatal morbiditet i form af cerebral parese, blindhed og kognitive udviklingsforstyrrelser. Megen forskning i præterm fødsel har været koncentreret om infektioners betydning. Der har dog også været lovende behandlingsforsøg med f.eks. fiskeolier [11].

Medfødte misdannelser ses hos 2-6% af alle nyfødte, og i langt de fleste tilfælde må årsagerne til misdannelserne klassificeres som ukendte. Den kommende forskning vil vise, om vi ved udnyttelse af vort kendskab til det humane genom vil være i stand til at identificere genmiljøinteraktioner, der kan anvendes i det forebyggende arbejde. Betydelige forskningsinteresser er knyttet til denne forskning i kohorten.

Inden Bedre Sundhed for Mor og Barn kan levere data til studier af præ- og perinatale årsager til cancer, hjerte-kar-sygdomme, psykiske sygdomme osv., er der mulighed for at studere sygdomme i barnealderen såsom kolik, astma, *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) og infektioner. Især sammenhængen mellem påvirkning i den periode, hvor hjernen udvikles, og senere adfærdsproblemer hos børn har stor folkesundhedsinteresse. Rygning under graviditeten og ADHD-lignende adfærdsproblemer har allerede været studeret, men uden at der endnu kan udledes specifikke konklusioner. En ny undersøgelse tyder på, at der er en sammenhæng mellem alkoholudsættelsen i graviditeten og alkoholforbruget i ungdommen [12]. Hvis en sådan korrelation har ætiologisk betydning, er det af interesse og peger på nye forebyggelsesmuligheder, og meget af denne interesse samler sig om glukokortikoiders betydning [13]. Også centralnervesystem (CNS)-læge-

midlers mulige langtidseffekt bør underkastes langt mere intens og uvildig forskning, end hvad der indtil videre er foretaget.

Det kan heller ikke udelukkes, at mikrobiologiske antigener kan føre til dannelse af antistoffer, der krydsreagerer med føtale hjerneproteiner. Opdagelsen af folinsyrers betydning for neuralrørsdefekter (sikkert også andre medfødte misdannelser) har øget håbet om primær forebyggelse af reproduktionsskader igennem kosten eller igennem kosttilskud. Den tidligere tro på, at blot man sikrede en nødvendig energitilførsel, eventuelt suppleret med tilskud af vitaminer og jern, løste man alle kostproblemer i graviditeten, gælder ikke længere. Denne tro er afløst af en forskningsforventning om nye vigtige kostiagttagelser, der blot venter på at blive gjort.

Vi kender heller ikke konsekvenserne af en mulig epidemi af overvægtige gravide, og vi ved langt mindre om, hvorvidt de overvægtiges problemer er uafhængige af den kost og det energiforbrug, der førte til overvægten. Vi er fortsat langt fra at kunne give evidensbaseret rådgivning til befolkningen. En sådan rådgivning har man rimelig grund til at forvente i et vel-fungerende sundhedsvæsen, og kohortens data vil være helt nødvendige for, at dette løfte kan indfris.

Studiets forløb

Studiets idé blev tidligt udsat for ganske massiv kritik. Medlemmer af Etisk Råd diskuterede et projektudkast i medierne, endnu før Etisk Råd nåede at udtale sig om sagen, og lang tid før vi havde projektet finansieret. Kritikerne kom flittigt til orde i medierne, og uden personlig støtte fra Grundforskningsfondens daværende direktør *Peder Olesen Larsen* og den daværende medicinaldirektør *Palle Juul Jensen* var projektet næppe blevet realiseret. Kritikken medførte væsentlige forsinkelser og ekstra omkostninger på mindst 10-15 mio. kr., men heller ikke mere end det.

For at få viden om graviditetens tidlige forløb var det vigtigt at rekruttere de gravide så tidligt som muligt, dvs. fra almen praksis. Rekrutteringen var hermed kompliceret og kom til at omfatte samarbejde med mange læger. Betingelserne for dette samarbejde blev ikke bedre af, at der kun kunne gives en standardbetaling for blodprøverne. Mange læger var utilfredse med denne betaling, og projektet blev mødt med en noget kølig holdning fra P.L.O.

Vi fik ikke lov til at registrere, hvilke praksis der bidrog til at rekruttere gravide, men vore erfaringer tyder på, at ca. halvdelen af landets praktiserende læger udleverede vort materiale. De fleste læger holdt ud i hele indsamlingsperioden, der kom til at strække sig over seks år. Uden denne meget omfattende indsats fra praksis var projektet aldrig blevet realiseret, og vi står i dyb gæld til disse mange praktiserende læger. Fra Ringkøbing accepterede man både at være med i pilotudviklingen af projektet og at deltage i hele dataindsamlingen. Støtte fra centrale embedsmænd i amtet var af afgørende betydning.

Opbakningen fra de gravide var fra starten positiv for langt de flestes vedkommende. De viste stor interesse for at bidrage med deres erfaringer til forskningen, hvilket stiller krav om, at disse oplysninger udnyttes bedst muligt.

De videnskabetiske betingelser for projektet blev skrappe med omfattende krav om både skriftlig og mundtlig information og et skriftligt samtykke. Vi ønskede selv at give fuld information om, hvordan oplysningerne skulle bruges, hvad det betød at deltage, og hvad vi forventede af deltagerne. Vi ønskede kun accept til deltagelse, hvis de var indstillet på at opfylde disse krav. Af disse grunde havde vi aldrig intentioner om, at Den Nationale Fødselskohorte skulle være et repræsentativt studie blandt danske gravide. Data skulle tjene analytiske formål baseret på interne sammenligninger inden for kohorten.

Vi ved, at ca. 35% af alle gravide deltog i projektet, hvilket svarer til ca. 60% af dem, der fik invitationen fra deres læge. Meget få kvinder blev rekrutteret fra jordemødrene. Blodprøvetagningerne hos de praktiserende læger nåede høje deltagelsesprocenter, 80-100%, hvorimod der var mindre opbakning til at tage blodprøverne fra navlesnoren på landets fødeafdelinger.

Kohortens indhold og omfang

Det blev fra starten bestemt, at kohorten skulle omfatte 100.000 gravide og deres børn. Måltallet blev valgt, ikke alene fordi det er et fint rundt tal, men fordi undersøgelsen skulle være stor for at kunne give ny information, det vil bl.a. sige information om alvorlige og sjældne sygdomme. Undersøgelsen måtte baseres på prospektivt indsamlede data, fordi de fleste oplysninger om mulige sygdomsfremkaldende faktorer ikke kan rekonstrueres tilbage i tid, f.eks. oplysninger om kost, brug af lægemidler, infektioner og levevaner generelt. Undersøgelsens dataindsamling blev koordineret af Center for Epidemiologisk Grundforsknings ledelsesgruppe - *Jørn Olsen, Mads Melbye, Thorhild A. Sørensen, Peter Aaby* - suppleret med *Sjurður F. Olsen* og *Anne-Marie Nybo Andersen*, der begge blev medlemmer af projektets ledelsesgruppe. Mange andre deltog i det daglige arbejde. Der har været ansat skiftende administratorer for projektet, en edb-ansvarlig, en sekretariatsleder, flere koordinatore af vore interview etc. Kernebemandingen har dog bestået af 3-5 personer med dagligt ansvar for projektets rutiner og koordination.

Dataindsamlingen vil have kostet ca. 40 mio. kr., når data er indsamlet. Hertil kommer sygesikringens betaling til de praktiserende læger for blodprøvetagning. Den samlede database vil indeholde information fra fire edb-styrede telefoninterview; to i graviditeten og to i barnets første 18 levemåneders samt spørgeskemaoplysninger om kost, lægemidler og vitaminer. Projektet indeholder desuden to blodprøver fra graviditetsperioden og en med navlestrengsblod fra barnet. Desuden kobles løbende oplysninger om hospitalsindlæggelser og data fra det medicinske fødselsregister til kohorten. Både biobank og de øvrige databaser i kohorten tilhører Sundhedsstyrelsen.

Udlevering af data bestemmes af projektets styregruppe, der har *Morten Hjulsager* som formand. Til projektet har desuden været knyttet en følgegruppe. Nærmere information om kohortens opbygning, forskningsresultater (publikationsliste) og administration fås på www.bsmb.dk

De sidste kvinder blev rekrutteret i slutningen af 2002, men dataindsamlingen slutter først i 2004. Visse projekter er påbegyndt, og de publicerede resultater kan ses i [1-10] og på vores hjemmeside. Vi har med datamaterialet nye muligheder for genmiljøstudier vedrørende medfødte misdannelser. Til det brug er der etableret et særligt misdannelsesregister i kohorten.

Selv om mange har bidraget til projektets udformning og realisering, har beslutningskompetencen ligget på ret få hænder. I USA planlægges en lignende kohorte, hvor initiativet kommer fra højeste politiske niveau, og mange bidrager til projektudviklingen (mange hundrede). Det betyder en meget tidskrævende planlægning og et ukontrollabelt omkostningsniveau. Der er nu projekter for næsten 3 mia. USD i det amerikanske studie, og der er en betydelig risiko for, at projektet aldrig kommer i gang. Ikke alene trues projektet af en ukontrollabel økonomi, men også af de omfattende ønsker man har til kvindernes bidrag med information, undersøgelser og biologisk materiale. Der er grænser for, hvor megen tid de gravide og mødre kan afsætte til at være med i store befolkningsstudier. Vi tror, at vi er tæt på dette niveau i vort studie.

Selv om kohorten først og fremmest er en kohorte for børn, der følges fra konceptionen, må det ikke glemmes, at der også er etableret en kvindekohorte på 100.000 med en biologisk bank. Denne kohorte gør det muligt at studere disse kvinders sygelighed som en funktion af levevaner og andre eksponeringsforhold i graviditeten.

Kohortens fremtid

Inden disse projekter muligvis kan realiseres, skal databasen bringes på et dokumentationsniveau, der gør den anvendelig mange år frem, også for andre end os, der var med fra starten. Det er en formidabel opgave. Allerede nu indeholder databasen mere end 30.000 variabler, ikke mindst fordi vi har ønsket at få begivenheder bestemt i gestationstid.

Center for Epidemiologisk Grundforskning får ikke forlænget sin kontrakt med Grundforskningsfonden, og vi kommer derfor til at mangle de organisatoriske rammer, studiet er gennemført under. Mest trist er det, at vi dermed kan miste muligheden for at supplere kohorten med oplysninger om den sygelighed i barnealderen, der ikke nødvendigvis fører til hospitalisering; oplysninger om adfærd, fedme, infektioner, spiseproblemer, vækst og udvikling. Disse oplysninger forudsætter en ny kontakt med kohortens medlemmer og dermed forskningsmidler, det er svære at skaffe i Danmark.

Danmark har med Bedre Sundhed for Mor og Barn været foregangsland i etableringen af en stor graviditetskohorte, der gør det muligt at studere sygdomme i et tidsperspektiv, der

inddrager livets begyndelse og den periode, hvor organfunktioner etableres. Vi har den nødvendige infrastruktur for at kunne gennemføre sådanne studier – kun meget få lande har denne mulighed. Disse muligheder fører også til forpligtelser.

Korrespondance: *Jørn Olsen*, Center for Epidemiologisk Grundforskning, Aarhus Universitet, Vennelyst Boulevard 6, DK-8000 Århus C.
E-mail: jo@soci.au.dk

Antaget den 28. maj 2003.
Aarhus Universitet, Epidemiologisk Grundforskning.

Danmarks Grundforskningsfond har etableret Center for Epidemiologisk Grundforskning, som har taget initiativ til og dannet Den Nationale Fødselskohorte. Fødselskohorten er oprettet med væsentlig støtte fra Danmarks Grundforskningsfond. Fødselskohorten har desuden modtaget støtte fra Apotekerfonden af 1991, Egmont Fonden, March of Dimes Birth Defects Foundation, Augustinus Fonden og Helsefonden.

Litteratur

1. Olsen J. Prenatal exposures and long-term health effects. *Epidemiol Rev* 2000;22:76-81.
2. Juul S, Karmaus W, Olsen J. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. The European Infertility and Subfecundity Study Group. *Hum Reprod* 1999;14:1250-4.
3. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341:1392-5.
4. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK et al. Relation between semen quality and fertility, a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998;352:1172-7.
5. Andersen A-M, Vastrup P, Wohlfahrt J et al. Fever in pregnancy and risk of fetal death: a cohort study. *Lancet* 2002;360:1526.
6. Olsen J, Czeizel A, Sørensen HT et al. How do we best detect toxic effects of drugs taken during pregnancy? *Drug Safe* 2002;25:21-32.
7. Barker DJP. Mothers, babies and disease in later life. London: BMJ Publishing Group, 1994.
8. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311:171-4.
9. Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998.
10. Wilcox AJ. On the importance – and the unimportance – of birthweight. *Int J Epidemiol* 2001;30:1233-41.
11. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A et al. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG* 2000;107:382-95.
12. Baer JS, Sampson PD, Barr HM et al. A 21-year longitudinal analysis of the effects of prenatal alcohol exposure on young adult drinking. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:377-85.
13. Dodic M, Peers A, Coghlan JP et al. Can excess glucocorticoid, in utero, predispose to cardiovascular and metabolic disease in middle age? *TEM* 1999; 10:86-91.

Organisation af obstetrisk ultralyd i Danmark 2000

Med beskrivelse af udviklingen siden 1990

Finn Stener Jørgensen

Resumé

Introduktion: Undersøgelsens formål var at tilvejebringe en landsdækkende organisatorisk status inden for området obstetrisk ultralyd (UL) og at sammenligne denne status med lignende undersøgelser foretaget i 1990 og i 1995.

Materiale og metoder: Der blev foretaget en enqueteundersøgelse i foråret 2000 med svar fra alle danske hospitalsafdelinger, der forestod svangreprofylaktiske undersøgelser og/eller udførte obstetriske UL-undersøgelser (OUL), i alt 47 afdelinger. Den samlede besvarelsesprocent var 100.

Resultater: OUL blev foretaget på i alt 46 afdelinger: Toogtredive gynækologisk-obstetriske afdelinger, ti kirurgiske afdelinger (heraf en med lånt apparatur), to røntgenafdelinger, en billeddiagnostisk afdeling og en UL-afdeling. Der udførtes i alt ca. 155.000 OUL i 1999 mod ca. 120.000 i 1989. Over 92% af de gravide havde mulighed for at få foretaget OUL på den afdeling, hvor de gik til svangreprofylaktiske undersøgelser. 55% af alle gravide fik et screeningstilbud mod 39,9% i 1990. Herudover blev der som ved undersøgelserne i 1990 og i 1995 kortlagt andre vigtige organisatoriske forhold i forbindelse med OUL.

Diskussion: OUL foretages nu hovedsageligt på landets fødeafde-

linger. I perioden 1990-2000 skete et kraftigt fald i antallet af røntgen-/billeddiagnostiske afdelinger, hvor man foretog OUL. Trods Sundhedsstyrelsens manglende rekommandation af UL-screening har procenten af gravide med screeningstilbud været stigende i tiårsperioden. Afdelingernes holdning til UL-screening må betegnes som meget positiv.

Med det formål at tilvejebringe en ny statusbeskrivelse af organisation og brug af obstetrisk ultralyd (UL) i Danmark foretoges i foråret 2000 en ny enquete- og registreringsundersøgelse med samme design som to tidligere undersøgelser foretaget i henholdsvis 1990 og 1995 [1-4].

Baggrunden for at gentage undersøgelsen var, at området fortsat havde været under kraftig udvikling med betydelige tegn på fortsat teknologidiffusion. Spørgsmålet om UL-screening diskuteredes stadig efter Sundhedsstyrelsens udmelding i 1998 [5] om, at man stadig ikke fandt grundlag for at anbefale et tilbud om rutinemæssig UL-skanning til alle gravide. Endvidere planlagde Sundhedsstyrelsen i foråret 2000 på ny at ned-