

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Afdelingerne takkes for deltagelse.

Cand.scient. *Søren Rasmussen*, Statens Institut for Folkesundhed, takkes for udførelse af de statistiske test.

Undersøgelsen var godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Københavns og Frederiksberg Kommuner (J.nr. KF 11-017/00).

Litteratur

- Jørgensen FS. Organisation af obstetrisk ultralyd i Danmark 1990. Ugeskr Læger 1992;154:2898-905.
- Jørgensen FS. Ultralydundersøgelse af gravide kvinder i Danmark 1989-1990. Ugeskr Læger 1993;155:1627-32.
- Jørgensen FS. Organisation af obstetrisk ultralyd i Danmark 1995 – med beskrivelse af udviklingstræk siden 1990. Ugeskr Læger 1998;160:4199-204.
- Jørgensen FS. Ultralydundersøgelse af gravide kvinder i Danmark 1994-1995 – med beskrivelse af udviklingstræk siden 1989-1990. Ugeskr Læger 1998;160:4205-10.
- Jørgensen FS. Organisation af obstetrisk ultralyd i Danmark 2000. Med beskrivelse af udviklingen siden 1990. Ugeskr Læger 2003;165:4404-9.
- Sundhedsstyrelsen, Data fra Fødselsregisteret.
- Backe B, Nafstad P, Saetnan AR. Reduced use of diagnostic obstetric ultrasound in Norway. Acta Obstet Gynecol Scand 1990; 69:649-50.
- Waldenström U, Axelsson O, Nilsson S et al. Effects of routine one-stage ultrasound screening in pregnancy: a randomised controlled trial. Lancet 1988;II:585-8.
- Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylöstalo P et al. Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. Lancet 1990;336:387-91.
- LeFevre ML, Bain RP, Ewigman BG et al and the RADIUS Study Group. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on maternal management and outcome. Am J Obstet Gynecol 1993;169:483-9.
- Geerts LTGM, Brand EJ, Theron GB. Routine obstetric ultrasound examinations in South Africa: cost and effect on perinatal outcome – a prospective randomised controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:501-7.
- Eik-Nes SH, Salvesen KÅ, Økland O et al. Routine ultrasound fetal examination in pregnancy: the »Ålesund« randomized controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15:473-8.
- Sundhedsstyrelsen. Svangreomsorg. København: Sundhedsstyrelsen, 1998.
- Sundhedsstyrelsen. Prænatal genetisk information, rådgivning og undersøgelse. Vejledning og redegørelse. København: Sundhedsstyrelsen, 1994.
- Sundhedsstyrelsen. Fosterdiagnostik og risikovurdering. Rapport fra arbejdsgruppe. København: Sundhedsstyrelsen, 2003.

Cervixlængde som risikomarkør for præterm fødsel

Kirsten Puk Sandager, Ida Vogel, Poul Thorsen & Niels Ulbjerg

Præterm fødsel, defineret som fødsel før 37 fulde uger, forekommer i Danmark i knap 5% af alle graviditeter og er fortsat hovedårsagen til den perinatale mortalitet og morbiditet. Problemer i forbindelse med præmaturitet forekommer dog hovedsageligt hos børn, der er født før 32. uge, og denne definition for meget for tidlig fødsel anvendes derfor ofte i litteraturen som den klinisk relevante definition. I Danmark fødes ca. 1% før 32. uge. Præterme fødsler kan inddeles i: iatrogene som udgør ca. 30%, og spontane, præterme veer ca. 35% og *preterm prelabor rupture of the membranes* ca. 35%.

Identifikation af gravide, der er i risiko for præterm fødsel, allerede tidligt i graviditeten er et vigtigt skridt på vejen til forebyggelse. Der er en række kendte risikofaktorer for præterm fødsel: tidligere præterm fødsel eller sen abort, flerfoldgraviditet, alder, BMI, race, socio-økonomiske forhold og livstils karakteristika (rygning m.m.). Men risikovurdering baseret på anamnesticke oplysninger har ikke vist sig at være anvendelig, blandt andet fordi ca. 40% af de gravide, der føder præterm, ikke har kendte risikofaktorer. Kombinationer af anamnesticke og kliniske risikofaktorer har hidtil heller ikke vist sig at være tilstrækkeligt sensitive eller specifikke til klinisk anvendelse.

I de senere år er der udviklet flere biokemiske test, som kan bidrage til forudsigelse af præterm fødsel. Tilstedeværelse af føtal fibronectin i cervix/vagina i 20.-34. uge har vist sig at være en væsentlig prædiktor for præterm fødsel [1]. Markører

for bakteriel vaginose (bl.a. høj koncentration af interleukiner, anaerob flora og fravær af *Lactobacillus* i vaginalsekret) er associeret til præterm fødsel [2]. Desuden er serumkoncentrationen af blandt andet: relaxin, alfaføtoprotein, progesteron, *corticotropin-releasing hormone* (CRH), C-reaktivt protein (CRP), cytokiner og østradiol i spyt fundet at være relateret til præterm fødsel. Alle test har dog hver for sig for lav sensitivitet og specificitet til klinisk anvendelse.

De nugældende behandlingsmuligheder ved identifikation af højrisikogravide er begrænsede. Den initiale behandling omfatter tokolyse, steroidbehandling og transport til et sygehus med et neonatalafsnit. Tokolyse forlænger kun graviditeten kortvarigt og langtidstokolyse har endnu ikke vist sig at forlænge graviditeten eller bedre det perinatale resultat. Den mere langsigtede/forebyggende behandling omfatter aflastning og eventuelt anlæggelse af cerclage. Effekten af disse behandlinger er dog fortsat kontroversiel og uden klar evidens. I et nyere Cochrane-review af cerclagestudier konkluderes det, at i fem ud af seks randomiserede studier har der ikke kunnet påvises effekt af cerclage [3]. Der er ingen prospektive, randomiserede undersøgelser af effekten af aflastning blandt singletongravide.

Måling af cervix

Præmatur modning af de cervikale forhold vurderet ved vaginal eksploration var en af de første markører til prædiktion

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Prædiktion af præterm fødsel (<35 uger) ved vurdering af cervix i 14.-30. uge [4].

Undersøgelsesmetode	Sensitivitet %	Specificitet %	PPV %	NPV %
TVUS længde <25 mm (25% percentil)	59	85	45	91
Vaginal eksploration længde <16 mm (25% percentil)	41	77	28	86

TVUS: transvaginal ultralydundersøgelse.

PPV: positiv prædiktiv værdi.

NPV: negativ prædiktiv værdi.

af præterm fødsel. Sensitiviteten og den positive prædiktive værdi ved undersøgelsen er dog lav, og der er ligeledes lav korrelation mellem forskellige undersøgere (interobservatørvariation: ca. 50%).

For nogle år siden blev ultralydundersøgelse af cervix introduceret som en mere objektiv metode til vurdering af cervix. Der er anvendt flere metoder til undersøgelsen - transabdominalt, transperinealt og transvaginalt. Den transvaginale metode synes at give det mest præcise mål. I studier, hvor man har sammenlignet vurdering af cervix ved vaginal eksploration og måling af cervix ved transvaginal ultralydskanning (TVUS), har man vist, at man ved brug af TVUS signifikant bedre kan identificere de gravide, der føder præterm (Tabel 1). TVUS har bedre sensitivitet, specificitet og bedre prædiktive værdier, og ved standardiseret teknik er der lav interobservatørvariation (5-10%). De gravides accept af transvaginal ultralydskanning synes generelt at være god.

Teknik ved transvaginal ultralydskanning af cervix

Undersøgelsen foretages med tom blære. Kvinden ligger på et gynækologisk leje eller på et almindeligt leje med en skråpude under sædet. Cervikalkanalen, orificium internum og eksternt identificeres i sagittal snit, og cervix måles fra orificium internum til orificium eksternt (Fig. 1). Der bør observeres i nogle minutter med henblik på at observere eventuelle dynamiske forandringer af cervix. Eventuelt appliceres et tryk på fundus uteri.

Der er lavet flere studier, hvor man har inddraget vurdering af funnelling (tragtdannelse/dilatation af orificium inter-

num) (Fig. 1). Funnelling er dog stort set altid til stede samtidig med en kort cervix, og vurdering af funnelling synes ikke at bidrage yderligere til prædiktionen af spontan præterm fødsel end måling af den funktionelle cervixlængde (den lukkede del af cervix).

Ultralydskanning af cervix og screening for præterm fødsel

I adskillige studier har man vist association mellem kort cervix og risiko for præterm fødsel - både i uselekterede populationer og i lav- og højrisiko populationer [5]. Studierne er forskellige i design og derfor ofte svære at sammenligne. Der er forskel på, hvornår i graviditeten cervix er undersøgt (12.-30. uge), det er forskelligt, hvornår cervix defineres som kort (10-30 mm), sammensætningen af de undersøgte populationer er forskellig, og de statistiske bearbejdningsmetoder er varierende. Studierne viser dog samstemmende, at jo kortere cervix desto større risiko for spontan præterm fødsel.

Som mål for en screeningstests præcision anvendes sensitivitet, specificitet og prædiktive værdier. Formentlig på grund af design- og populationsforskelle findes sensitivitet, specificitet og prædiktive værdier at variere meget mellem de forskellige studier (Tabel 2).

Screening af cervixlængde i den generelle population

Jams *et al* foretog den første store undersøgelse af 2.915 lavrisikogravide i 24. og 28. uge [6]. Længden af cervix observeres normalfordelt med en gennemsnitslængde på 35,2 mm (SD: $\pm 8,3$ mm) i 24. uge. Den relative risiko (RR) for fødsel før 35. uge var på 9,5 for en cervixlængde under 22 mm (5% percentilen) i 24. uge. Studiet viste desuden, at jo kortere cervix desto større risiko for præterm fødsel. Samme kontinuerlige sammenhæng findes i en undersøgelse af 6.877 gravide udført af Hassan *et al* [7] samt i flere mindre studier. Trods en stærk association med præterm fødsel illustrerer dette studie også tydeligt problemerne med at etablere en god biomarkør for præterm fødsel i en lavrisikopopulation. Ved at anvende en cervixlængde på <25 mm som tærskelværdi, kunne 15% af de præterme fødsler identificeres, men mindre end hver tredje kvinde med en cervix <25 mm fødte før 32. uge. Det vil sige at totredjedele af de gravide, der ville blive placeret i en risiko-

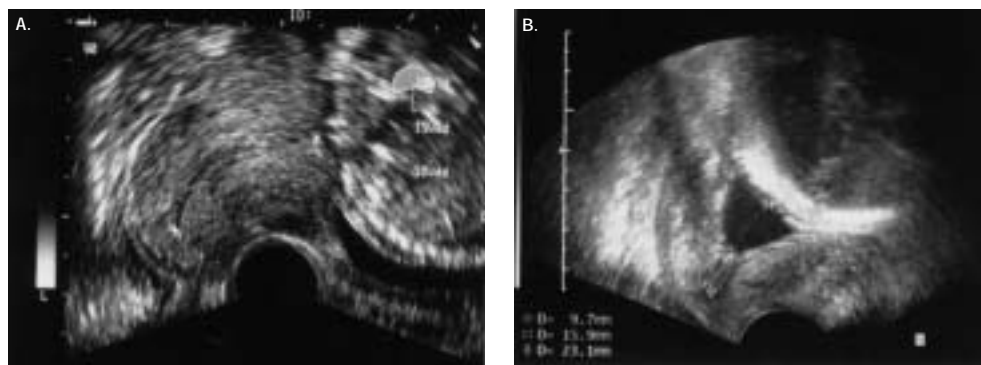


Fig. 1. A. Normal cervix i 19. graviditetsuge som måler 44 mm. B. Cervix med funnelling, hvor det ses at orificium internum har åbnet sig tragtførem. Den lukkede del af cervix betegnes den funktionelle cervixlængde.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 2. Prædiktio af præterm fødsel ved transvaginal ultralydundersøgelse af cervix.

Reference	Population	Tærskelværdi (mm)	Resultat (uger)	GA (uger)	Sensitivitet (%)	Specifisitet (%)	PPV (%)	NPV (%)
<i>Berghella et al (1997) [4]</i>	Højrisiko	<25	<35	14-30	59	85	45	91
<i>Guzman et al (1998)</i>	Højrisiko	<25	<32	15-24	83	67	15	98
<i>Iams et al (1996) [6]</i>	Lavrisiko	<25	<35	24-28	37	92	18	Ikke oplyst
<i>Taipale et al (1998)</i>	Lavrisiko	≤29	<35	18-22	19	97	6	Ikke oplyst
<i>Hassan et al (2000) [7]</i>	Lavrisiko	≤25	≤32	14-24	15	99	32	97
<i>Hibbard et al (2000)</i>	Lavrisiko	≤27	<35	16-22	29	97	44	94

Tærskelværdi: cervixlængde, m.m.
 Resultat: gestationsalder ved fødsel.
 GA: gestationsalder ved undersøgelse.
 PPV: positiv prædiktiv værdi.
 NPV: negativ prædiktiv værdi.

gruppe, først fødte efter 32. uge. Hvis man anvendte en cervixlængde på <15 mm som tærskelværdi, ville kun 8% af de præterme fødsler blive identificeret, men andelen af gravide, der fejlagtigt ville blive placeret i risikogruppen, ville falde til cirka 50%. Cervixlængden har således utvivlsomt stærk association med præterm fødsel, men den kliniske anvendelighed i en lavrisikopopulation er fortsat under evaluering.

Screening af cervixlængde i højrisikopopulationen

Højrisikopopulationen omfatter typisk gravide, der tidligere har født præterm eller aborteret sent samt flerfoldgravide. Ultralydskanning af cervix i gruppen af gravide med høj risiko for præterm fødsel har ligeledes i flere studier vist en klar sammenhæng mellem kort cervix og præterm fødsel [5, 8].

Generelt er cervixlængden blandt højrisikogravide en bedre markør, end den er blandt lavrisikogravide med både højere sensitivitet og positiv prædiktiv værdi (Tabel 2). I nogle studier har man dog fulgt udviklingen af cervix ved jævnlige undersøgelser i løbet af graviditeten, hvilket er medvirkende til en højere sensitivitet, men lavere positiv prædiktiv værdi (Tabel 2).

Den optimale gestationsalder ved undersøgelsen, det nødvendige antal undersøgelser gennem graviditeten samt tærskelværdien for cervixlængde er dog ikke veldefinerede.

Anvendelse af ultralydskanning af cervix ved truende præterm fødsel

Det er ofte vanskeligt at afgøre, om en gravid er i egentlig fødsel, når hun kommer med præterme kontraktioner. Ved truende for tidlig fødsel er ultralydundersøgelse af cervix mere præcis end vaginal eksploration til at identificere de gravide, der ender med at føde præterm.

I et blindet randomiseret studie fandt *Vendittelli et al* [9], at en cervixlængde på <30 mm havde en sensitivitet på 89% og en positiv prædiktiv værdi på 13% for præterm fødsel. Endvidere har ultralydundersøgelsen af cervix ved symptomer på truende præterm fødsel en høj negativ prædiktiv værdi på ca. 97%.

Konklusion

Det er efterhånden veletableret, at cervixlængde er en stærk

markør for præterm fødsel, og at ultralydundersøgelse af cervix kan være anvendelig i forbindelse med en risikovurdering for præterm fødsel. Da sensitiviteten af undersøgelsen er lav kan ultralydundersøgelse af cervix ikke stå alene ved identifikation af kvinder, der er i høj risiko for præterm fødsel. Ligeledes vil undersøgelser med positive prædiktive værdier på mellem 6% og 45% placere mange normale gravide i en risikogruppe. Kombination med andre faktorer såsom måling af føtal fibronectin, andre biokemiske og endokrinologiske markører, obstetrisk anamnese samt livsstilsfaktorer kan formentligt medvirke til at bedre identifikationen. En undersøgelse fra 2001 [10] viste, at der kun er et lille overlap mellem de stærkeste biokemiske markører, hvilket tyder på en additiv effekt af at kombinere flere markører. Endvidere er udforskningen af mulig genetisk prædisposition først lige begyndt.

Det er et væsentligt problem i forbindelse med eventuel screening for præterm fødsel, at der mangler effektiv behandling. Før screening for præterm fødsel accepteres, må det ses, at intervention kan ændre resultatet.

I februar 2003 publicerede *da Fonseca et al* resultaterne fra et randomiseret studie, hvor de vurderer effekten af vaginal progesteron (fra 24.-34. uge) til at forebygge præterm fødsel hos en gruppe højrisikogravide. Incidensen af præterm fødsel reduceredes signifikant hos de gravide, der fik progesteron, i forhold til hos dem, der fik placebo. Disse resultater medfører formentligt fornyet optimisme omkring interventionsstudier. Endvidere er det erkendt, at der må være mange veje, der fører til præterm fødsel, og såfremt man med screeningstest kan identificere de forskellige undergrupper af risikogravide, vil det åbne mulighederne for at målrette interventionen.

Den ideelle test til eventuel screening for præterm fødsel må således være en kombination af flere markører, og her spiller transvaginal undersøgelse af cervix formentlig en afgørende rolle.

Korrespondance: *Kirsten Puk Sandager*, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling Y, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8200 Århus N.

Antaget den 7. oktober 2003.

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling Y.

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgenngang end litteraturlistens ti numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD et al. The preterm prediction study: patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:8-12.
2. Hillier SL, Martius J, Krohn M et al. A case control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988;319:972-8.
3. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
4. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K et al. Cervical sonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:723-30.
5. Leitich H, Brunbauer M, Kaidler A et al. Cervical length and dilatation of the internal os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1465-72.
6. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996;334:567-72.
7. Hassan SS, Romero R, Berry SM et al. Patients with an ultrasonographic cervical length ≤ 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1458-67.
8. Owen J, Yost N, Berghella V et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001;286:1340-8.
9. Vendittelli F, Mamelie N, Munoz F et al. Transvaginal ultrasonography of the uterine cervix in hospitalized women with preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72:117-25.
10. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM et al. The preterm prediction study: toward a multi-marker test for spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:643-51.

Tvillingegravide: hvordan skal de kontrolleres, og hvordan skal de forløses?

Lene Søndergaard Sperling, Ann Tabor & Kristjar Skajaa

Resumé:

Tvillingegravide bør skannes gentagne gange. Første gang inden uge 14 + 6 mhp. at fastlægge choriocitaten. Alle tvillingegravide bør tilbydes en nakkefolds-kanning og en gennemskanning for misdannelser i uge 20-21. Monochoriske tvillinger kontrolleres specielt hyppigt fra uge 17 til uge 23 mhp. tvilling til tvilling-transfusionssyndrom. Alle typer vægtskannes hver femte uge fra uge 23 og hyppigere ved tegn på tilvæksthæmning.

De fleste vil nok anbefale elektivt sectio, hvis tvilling A er i underkropspræsentation, men vaginal fødsel hvis det er tvilling B, der er i underkropspræsentation, medmindre der er en estimeret vægtdiskordans på $>20\%$, eller hvis gestationsalderen er under 28 uger.

Kontrol af tvillingegravide

De fleste tvillinger (cirka 60%) opstår ved befrugtning af to forskellige æg, tvæggede tvillinger (dizygote, DZ). Resten er enæggede tvillinger, som er opstået ved deling af ét befrugtet æg (monozygote, MZ). Choriocitaten afhænger af placentas implantation. Dichoriske (DC) placentae (ca. to tredjedele af tvillingegraviditeterne (TG)) kan være enkeltliggende eller sammenvoksede. Hvis der er to adskilte placentae, kan graviditeten kategoriseres som DC. Er der derimod kun en placenta, kan graviditeten både være DC og monochorisk (MC).

Choriocitaten kan bestemmes vha. ultralydstegnet, der betegnes *twin peak* eller »lambda«. *Twin peak*-tegnet ses med ultralyd, og kun i de DC mellem uge 10 og uge 14 + 6. Det har en sensitivitet på omkring 98%. Længere henne i graviditeten for-

svinder det og kan ikke ses hos 7% af de DC i uge 16-20. Et manglende *twin peak*-tegn i andet trimester er således ikke ensbetydende med, at graviditeten er MC [1]. Amnionhinden kan være vanskelig at se i de tidlige graviditetsstadier, så først omkring uge 8 kan man afgøre, om der er tale om en mono- eller diamniotisk TG.

Hyppigheden af misdannelser er 1,2-2 gange større hos tvillinger end hos singletongraviditeter. Der synes ikke at være nogen relation mellem misdannelser og zygocitet eller mellem misdannelser og choriocitet. De hyppigst forekommende misdannelser er neuralrørs- og cerebrale defekter, gastrointestinale og bugvægsbrok samt hjertemisdannelser, specielt single ventrikel og ventrikulseptumdefekter.

Den aldersbetingede a priori-risiko for at mindst et foster hos en DZ TG er afficeret af en kromosomsygdom er større end hos enkeltfoldsgravide [2]. De fleste trisomier er en følge af en delingsdefekt i meiosen før zygotestadiet og optræder derfor hos de DZ-tvillinger isoleret hos den enkelte tvilling, mens de MZ-tvillinger så godt som altid vil være genetisk ens, selv om der ekstremt sjældent ses forskellige karyotyper.

Forskel i *crown rump length* (CRL)-mål kan være det første tegn på kromosomabnormiteter, medfødte misdannelser eller truende spontan reduktion. Før uge 8 er en forskel på mere end 3 mm forbundet med en øget abortrisiko på 50%.

Prænatal rådgivning af TG er kompliceret, fordi nogle screeningsmetoder er mindre effektive end ved enkeltfoldgraviditeter, og de invasive procedurer er forbundet med flere komplikationer og flere vanskelige problemstillinger.

I en biokemisk screening af TG antages det, at hver tvilling