



Dobbeltest som ledd i prenatal screening i Norge

av

**Kristian S. Bjerve
Laboratoriemedisinsk klinikk,
St. Olavs Hospital**

Bakgrunn for dobbeltest ved 1. trimester screening

- Amniocentese benyttes for å undersøke om fosteret har Downs syndrom.
- Amniocentese gir en liten, men sikkert økt risiko for abort, også av helt friske fostre.
- Dobbelttest er et diagnostisk hjelpemiddel for å unngå amniocentese hos gravide der risiko for Downs syndrom er svært lav.
- Dermed reduseres antallet friske, normale fostre som aborterer på grunn av utført amniocentese.

Dobbeltest og 1. trimester screening

- Dobbeltest er analyse av de to proteinene:
 - PAPP-A og fritt β -hCG
- Den utføres i blodprøve fra den gravide tatt i svangerskapsuke 8+0 til 13+6
- Kombinert med informasjon bl.a. om mors alder, graviditetens lengde og ultralydbasert måling av nakkefold (nuchal translucency) kan man beregne hvilken risiko det er for at fosteret har Downs syndrom
- De fleste gravide velger ikke amniocentese dersom risiko er lav

Bakgrunnsinfo Norge

- 56 700 fødsler i 2005
- 5.7% av mødrene 38 år eller eldre, tilsvarer ca 3 200 fødsler
- Antatt at 50%-80% av disse (1600-2500 mødre) vil ønske 1.trimester screening (dobbeltest)
- Helseministeren bestemte sommeren 2005 at det kun skulle være *ett* laboratorium i Norge som skulle utføre dobbeltest i 1. trimester.
- St. Olavs Hospital fikk oppdraget med å utføre analysene
- St. Olavs Hospital ga Avdeling for medisinsk biokjemi oppdraget med å analysere blodprøvene

Trisomi 21 - Downs syndrom

- Trisomi 21 utgjør 95% av tilfellene
 - Defekt meiose i egget før befruktningen er årsak til 95%, mens defekt meiose i spermie er årsak i 5%
- Translokasjon utgjør 3-4% av tilfellene
 - Defekten skyldes translokasjon av den lange armen fra et ekstra kromosom 21
- Mosaikk-mønstre er årsak i 1-2% av tilfellene
 - Celledelingsdefekten skjer under mitose etter befruktningen og forårsaker at noen celler har normal karyotype mens andre har ekstra kopi av kromosom 21

Kilde: NEL

Downs syndrom – hyppigste indikasjon

- Mental retardasjon
 - Ved 21-årsalder: IQ i området 8-67, mean 42 (normalt: mean 100, SD 15)
- Medfødte hjertefeil: 46 %, mot 0,8 % hos andre
- Gastrointestinale misdannelser: Duodenalatresi hos 6 % mot 0,018 % hos andre
- Medfødt hypotyreoidisme: 0,7 % mot 0,026 % hos andre
- Leukemi: 1,7 % mot 0,04 % hos andre
- Epilepsi: 9 % mot 0.8 % hos andre
- Alzheimers sykdom: 77 % mot 2 % hos andre

Kilde: Wald N, Ananatal and neonatal screening, 2000: 85-115

Maternal age specific rates for Trisomy 21

Hsu LYF. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In: Milunsky A (Ed). Genetic Disorders and the Fetus, 4th edn, 1998. p 181

• Maternal age (yrs) data	Liveborn data	Amniocentesis
• 33	1/625	1/416
• 34	1/500	1/333
• 35	1/385	1/250
• 36	1/303	1/192
• 37	1/227	1/149
• 38	1/175	1/115
• 39	1/137	1/89
• 40	1/106	1/69
• 41	1/81	1/53
• 42	1/64	1/41
• 43	1/50	1/31
• 44	1/38	1/25
• 45	1/30	1/12

Hvorfor biokjemisk screening?

- Redusere skadevirkninger av sikker diagnostikk ved å redusere antall gravide som kommer til invasiv diagnostikk, dvs. amniocentese eller placentabiopsi
 - Amniocentese (16-18 uke): Medfører abort i 1 av ca. 250 tilfeller
 - Placentabiopsi (11-13 uke): Vel så stor risk som amniocentese

Screening - premisser

- 2000 kvinner ønsker å finne ut om de bærer på et barn med Downs syndrom
- Alle kvinnene er 38 år
- Risiko for Downs syndrom er 1:164 eller 0,606 %
- 12 svangerskap med Downs syndrom
- 1988 svangerskap uten Downs syndrom
- Hvis kun invasiv diagnostikk
 - Alle 12 svangerskap med Downs syndrom blir oppdaget
 - $(2000-12):250=1988:250=8$ normale svangerskap går tapt

Screening - utfordringen

- Målet er: **Høy** deteksjonsrate med **Lav** falsk positive rate
- Deteksjonsrate:
 - Prosent av affiserte (svangerskap med Down Syndrom foster) funnet positive av screeningundersøkelsen
- Falsk positiv rate:
 - Prosent av ikke affiserte (normale svangerskap) funnet positive av screeningundersøkelsen

Flere biokjemiske tester har vært benyttet

- Alfa1-Føtoprotein (AFP)
 - Humant choriongonadotropin (hCG), som regel brukes fritt β -hCG
 - Ukonjugert østriol (uE_3)
 - Inhibin A
 - Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A)
 - Ultralyd: Nuchal Translucency (NT)
-
- **Ved 1. trimesterscreening benytter i dag de fleste KUB-test, dvs. PAPP-A og fritt β -hCG kombinert med NT**

Humant choriongonadotropin (hCG)

- Produseres i placenta
- Bidrar til å opprettholde corpus luteum
- Konsentrasjon i mors plasma fordobles omtrent hver annen uke etter implantasjon, når en topp mellom uke 8 og 10, for deretter å falle langsomt
- Relativt **høyere** konsentrasjoner i mors plasma hvis fosteret har Downs syndrom
- Fritt β -hCG kan brukes til screening i første og andre trimester
 - Uke 10: Deteksjonsrate (med mors alder) 0,19 ved falskt positiv rate 0,05
 - Uke 14-20: Deteksjonsrate (med mors alder) 0,50 ved falskt positiv rate 0,05

Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A)

- Produseres i placenta
- Ukjent funksjon
- Konsentrasjon i mors plasma øker til et platå ved uke 14
- Relativt **lavere** konsentrasjoner i mors plasma hvis fosteret har Downs syndrom
- Kan brukes til screening i første trimester
 - Uke 10: Deteksjonsrate (med mors alder) 0,58 ved falskt positiv rate 0,05
 - Uke 12: Deteksjonsrate (med mors alder) 0,35 ved falskt positiv rate 0,05

Dobbeltest

PAPP-A og fritt β -hCG i 1. trimester

Konsentrasjonen av den frie β -enheten av hCG, fritt β -hCG faller med økende gestasjonsalder. Ved Trisomi 21 svangerskap er fritt β -hCG økt. Beste diskriminering sees i uke 13.

Konsentrasjonen av PAPP-A (Pregnancy associated protein) øker med økende gestasjonsalder. Ved Trisomi 21 svangerskap er PAPP-A lavt. Beste diskriminering sees i uke 10.

Trisomy 21 graviditeter

Fritt β -hCG



PAPP-A

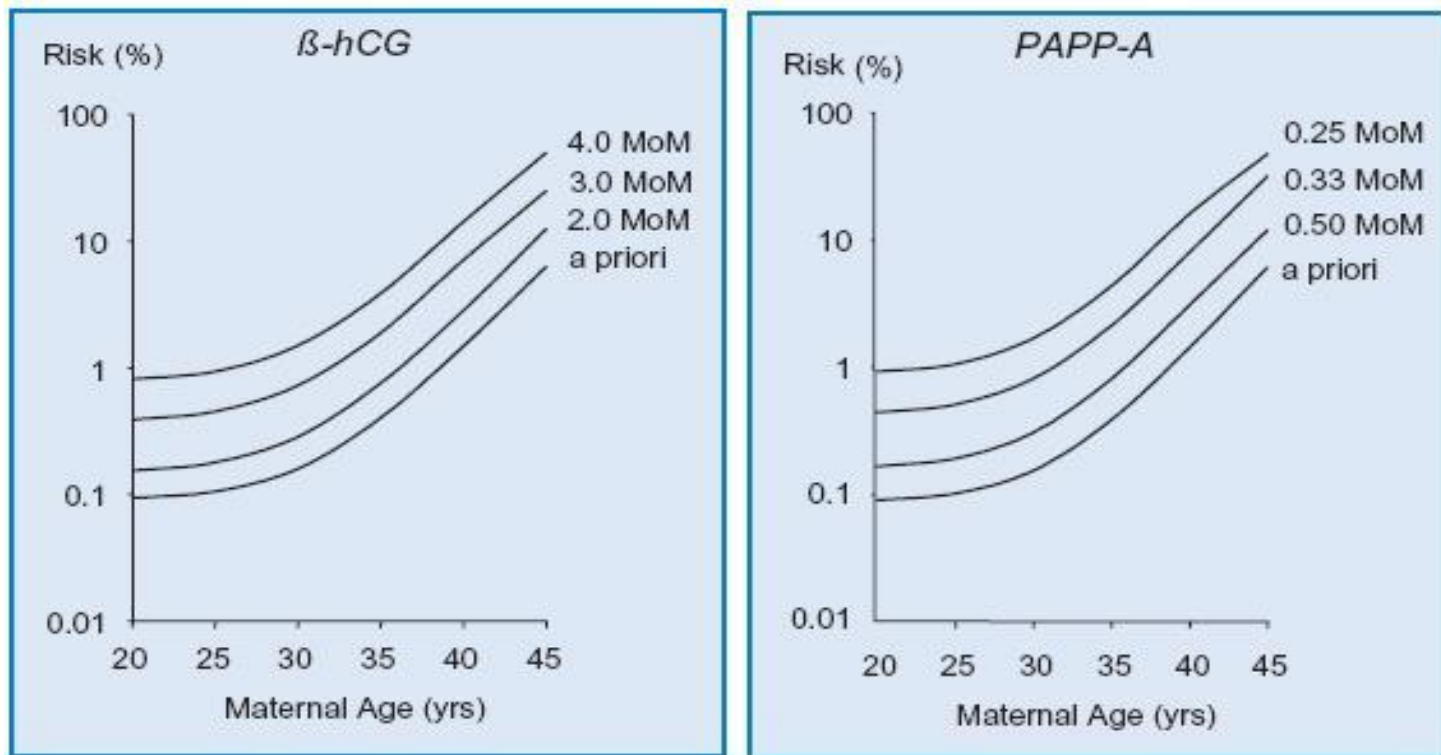


Vurdering av screening

- Alle markørverdier endrer seg med gestasjonsalder
- De omregnes til multiplum av median (MoM) for uaffiserte svangerskap, for å fjerne fordelinger, én felles skala og relativ metodeuavhengighet
- Om nødvendig må MoM-verdiene log-transformeres
- De biokjemiske markørene må evt. korrigeres for
 - mors kroppsvekt
 - diabetes
 - røyking
 - etnisitet
 - tvillinggraviditet

Dobbeltest

PAPP-A og fritt β -hCG i 1. trimester



- Mors alder og risk for Trisomy 21 ved 12 ukers graviditet (a priori) og effekt av målt serum fritt β -hCG og PAPP-A

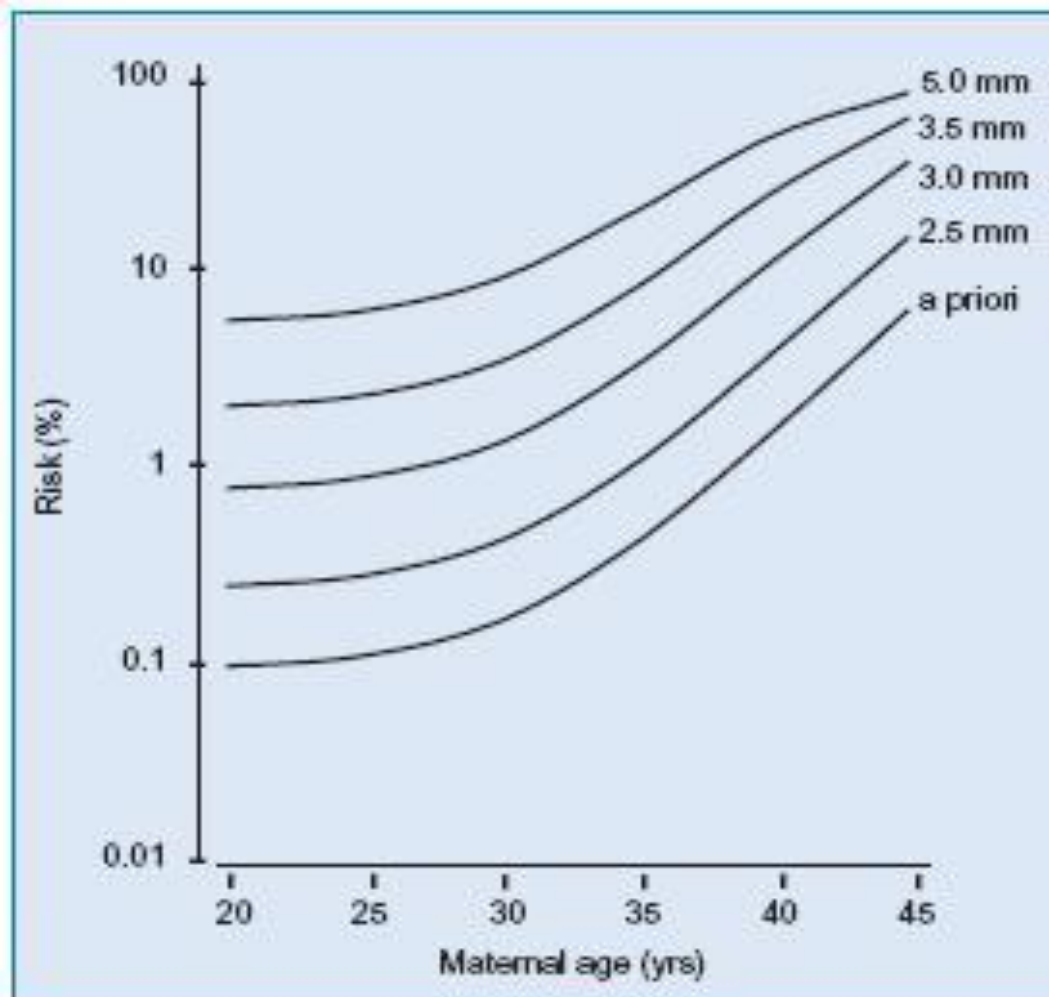
Nuchal Translucency (NT)



Nuchal translucency thickness

Maternal age-related risk for trisomy 21

Fetal NT normally increases with gestation (crown-rum-length).



Hva kan oppnås med screening?

Table 1. Comparison of the detection rates (DR), for a false positive rate of 5%, of different methods of screening for trisomy 21. In prenatal screening, the term screen positive rate is used interchangeably with the invasive rate, because most women with a positive screening test undergo an invasive test, and with false positive rate (FPR) because the vast majority of fetuses in this group are normal.

Method of screening	DR (%)
Maternal age (MA)	30
MA and maternal serum biochemistry at 15–18 weeks	50–70
MA and fetal nuchal translucency (NT) at 11–13 ⁺ wks	70–80
MA and fetal NT and maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 11–13 ⁺ wks	85–90
MA and fetal NT and fetal nasal bone (NB) at 11–13 ⁺ wks	90
MA and fetal NT and NB and maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 11–13 ⁺ wks	95

hCG human chorionic gonadotropin, PAPP-A: pregnancy-associated plasma protein A

Kilde: KH Nicolaides, FMF The 11-13 week scan

Feilkilder

- Gestasjonsalder
- Biokjemiske tester
 - Etablere pålitelige medianer
 - Sikre stabilt analysenivå over tid
 - Sikre stabil impresisjon: Allerede normal CV for PAPP-A og β -hCG på 2-3 % gir en CV for risikoscore på 7 %
- Ultralydbaserte tester
 - Interoperatørvariasjon
- Datamaskinprogram for risikoberegning
 - Store forskjeller i kalkulert risiko mellom ulike programmer når de blir "foret med" helt identiske pasientdatasett basert på mors alder og MoM for ulike parametre

Kvalitetssikring viktig og nødvendig

- Invasiv diagnostikk innebærer økt risiko for abort
- Screening med blodprøver og/eller ultralydundersøkelse reduserer markert risikoen for abort ved normale svangerskap
- Det skjer på bekostning av en liten reduksjon i oppdagelsesrate av Downs syndrom
- Pålitelig screening krever god kvalitetskontroll i alle ledd, både i laboratoriet som utfører blodanalysene så vel som i laboratoriet som utfører ultralydundersøkelsene

Dobbeltest og mors alder. Dobbeltest sendt AMB. September 2006 til og med september 2012

	Alder 1-Pct	Alder 5-Pct	Alder Median	Alder 95-Pct	Alder 99-Pct
Trondheim (n=3718)	22,07	26,77	38,15	42,64	44,48
Bergen (n=595)	21,57	27,41	38,47	42,82	44,52
Stavanger (n=1522)	24,88	29,63	38,61	42,65	44,64

Takk for oppmerksomheten

