

Serumscreening av gravida avslöjar Downs syndrom

Analys av biokemiska markörer ger besked allt tidigare

En stor andel av foster med Downs syndrom kan upptäckas tidigt – och många invasiva undersökningar för prenatal diagnostik undvikas – om man analyserar en kombination av serummarkörer i blodprov från alla gravida. Sådan screening under andra trimestern är nu väl dokumenterad, och andelen upptäckta fall kan sannolikt inom några år ökas från ca 70 till omkring 85 procent genom undersökning redan i första trimestern, kompletterad med ultraljudsbestämning av nackupplärning. På något längre sikt kan isolering av fetala celler från moderns blod möjligen ersätta både serumscreening och invasiva undersökningar.

Sedan en översikt och en ledare om serumundersökning av gravida för att avslöja medfödda missbildningar och Downs syndrom publicerades i Läkartidningen 1995 [1, 2] har man nått internationell konsensus om att undersökningen bör vara ett erbjudande till alla gravida oavsett ålder. En uppdatering av kunskaperna är motiverad på grund av den snabba utvecklingen på området. I andra länder har serumundersökningen i andra trimestern etablerats, och det finns nu också nya möjligheter för serumscreening i första trimestern.

Downs syndrom är den vanligaste

Författare

MICHAEL CHRISTIANSEN

reservelæge, Klinisk biokemisk afdeling

SEVERIN OLESEN LARSEN

statistikere, Biostatistisk afdeling

BENT NØRGAARD-PEDERSEN

professor, overlæge, dr med, Klinisk biokemisk afdeling; Statens seruminstitut, København.

Manuskriptet har översatts från danska.

kända genetiska orsaken till mental retardering, med en incidens på omkring 1 per 1 000 födselar per år. Incidensen beror i hög grad på den gravida kvinnans ålder; risken för en 20-åring att föda ett barn med Downs syndrom är ca 1:1 500, för en 35-åring ca 1:400 och för en 40-åring ca 1:100 [3].

När är det värt ta risken med invasiv undersökning?

Downs syndrom orsakas av kromosomal trisomi 21, och diagnosen kan ställas genom karyotypning. Prenatalt kan detta göras på fostervävnad uttagen genom korionvilliopsi under 10:e till 12:e veckan eller genom amniocentes efter 14:e veckan. Båda dessa invasiva procedurer innebär en risk på 0,5–1 procent att framkalla missfall av ett friskt foster [4]. Därför bör användningen begränsas till gravida där det anses vara motiverat att ta denna risk. Dessutom misslyckas undersökningen med dessa båda metoder hos omkring 1 procent så att den måste göras om [5].

Traditionellt har man använt den åldersbetingade risken som kriterium, dvs att risken med invasiv undersökning bedömts vara rimlig för kvinnor som vid konceptionen är över 35 år, i vissa länder ännu äldre (37–39 år). Härtill kommer en liten grupp kvinnor som har förhöjd risk av annan orsak, t ex att de tidigare fött barn med Downs syndrom eller liknande.

Om man använder ålderskriteriet med gränsen 35 år – och alla inbjudna accepterar erbjudandet om undersökning – kommer man dock att finna endast 30–40 procent av alla foster med Downs syndrom. Då kommer 10–12 procent av kvinnorna att genomgå en invasiv undersökning eftersom 10–12 procent av de gravida i de nordiska länderna är ≥ 35 år. I Danmark och Sverige accepterar emellertid endast ca 60 respektive 40 procent erbjudandet om invasiv undersökning.

Kombinerad riskbedömning avslöjar 70 procent av alla fall

Figur 1 visar åldersfördelningen för kvinnor som fött barn med Downs syndrom respektive normala barn. Genom att kombinera den åldersbetingade ris-

SERIE

Fostermedicin



Tidigare artiklar i serien om fostermedicin har publicerats i Läkartidningen 34, 35, 37 och 50 under 1997.

ken med en riskvärdering baserad på tre maternella serummarkörer (trippeltest) kan man i andra trimestern bedöma risken avsevärt bättre. Man kan, om 7 procent är screeningpositiva, finna ca 70 procent av alla med Downs syndrom (Figur 2). Antalet screeningpositiva beror på åldersfördelningen bland de undersökta. I trippeltestet ingår alfafetoprotein (AFP), humant koriongonadotropin (hCG) och okonjugerat östrial (uE_3).

I Danmark får ännu inte alla gravida erbjudande om serumundersökningen, utan endast de som är 35 år eller äldre samt kvinnor som på eget initiativ önskar prenatal diagnostik. Därför genomförs endast ca 6 000 trippeltest per år i Danmark. I Finland är undersökningen vanligare och erbjuds i många områden till alla gravida [6].

Erfarenheterna från andra delar av världen tyder på att serumundersökningen borde få större utbredning i de nordiska länderna och att invasiva undersökningar i dag används för ofta [7].

Trippeltest på blodprov i andra trimestern

Serumundersökningen under andra trimestern baseras på att serumkoncentrationerna av AFP [8] och okonjugerat östrial [9] är lägre och av hCG och fritt βhCG är förhöjda [10] hos kvinnor som bär på foster med Downs syndrom. En kombinerad serum-åldersrisk kan räknas fram utifrån vad man vet om fördelningen av de enskilda markörerna vid normala graviditeter och vid Downs syndrom, korrelationen mellan markörerna och användning av multivariata normalfördelningar (Figur 2) [3, 11].

Praktiskt genomförs undersökningen så att man tar blodprov på den gravida i 14:e till 18:e veckan. Resultaten av analys av AFP, hCG och okonjugerat

Figur 1. Åldersfördelningen för kvinnor med normala graviditeter och för kvinnor som bär ett foster med Downs syndrom under 1995 i Danmark. Vid en åldersgräns för amniocentes på ≥ 35 år respektive ≥ 37 år kan man påvisa 39 procent respektive 28 procent av fallen med Downs syndrom med 12 respektive 6 procent amniocenteser.

östriol (trippeltest) kombineras med riskberäkningar som grundas på gestationsåldern och kvinnans ålder. Den klinik eller läkare som beställt analyserna får besked om resultaten och risken för Downs syndrom, beräknad på basis av resultaten och ett besked om huruvida patienten är screeningpositiv, dvs har en högre risk än 1:400, vilket motsvarar åldersrisken för en 35-årig kvinna att föda ett barn med Downs syndrom.

Svar inom två-tre dagar

Figur 3 visar ett analys svar för ett trippeltest. På basis av uppgifter om moderns ålder vid konceptionstidpunkten, graviditetsveckan och trippeltestvärdena beräknas den specifika risken för såväl Downs syndrom som svåra medfödda missbildningar. De senare, som påvisas genom förhöjda AFP-värden i serum, förekommer i de nordiska länderna vid ca 2 av 1 000 graviditeter oberoende av kvinnans ålder.

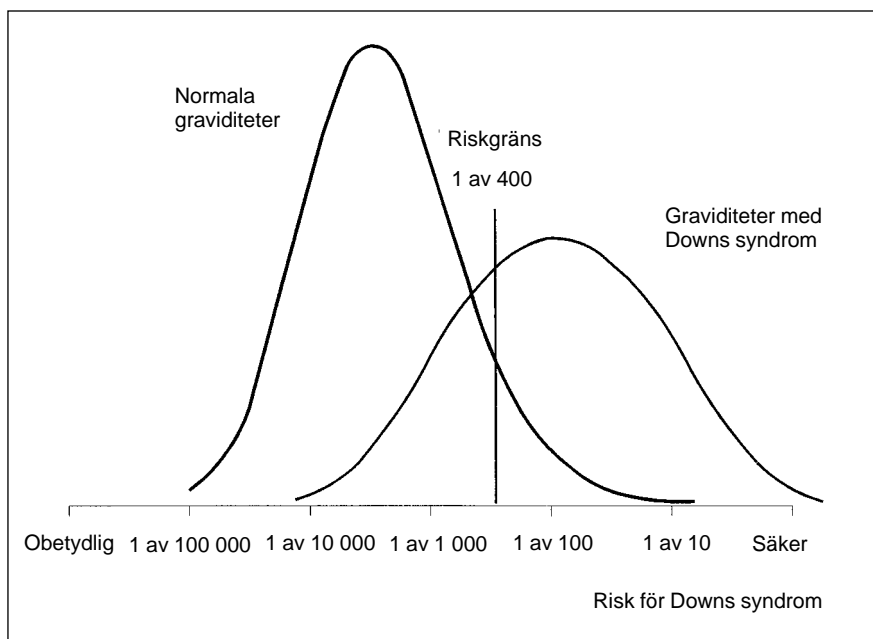
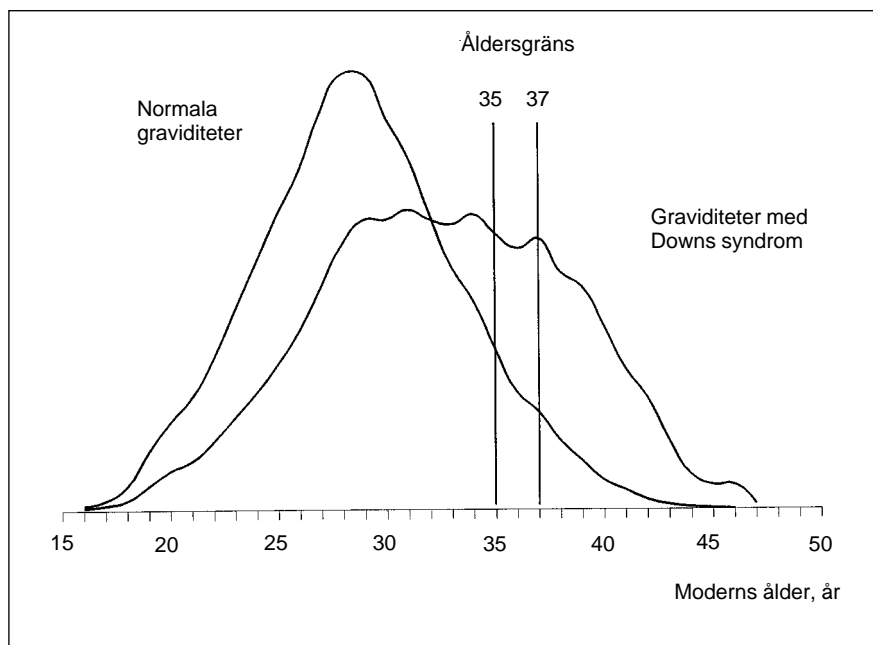
I det aktuella exemplet med en screeningspositiv 33-årig kvinna i 15:e graviditetsveckan är risken för Downs syndrom förhöjd från 1:480 till 1:123 och risken för neuralrörsdefekt nästan noll ($<1:10\ 000$). Svaret föreligger inom två till tre dagar, så att den gravida tidigt kan ta ställning till om fostervattensprov är motiverat.

Trippeltest bättre än ålder

Genom trippeltestet får man en mycket bättre riskvärdering än om man tar hänsyn enbart till kvinnans ålder. Samtidigt kan man bedöma risken för svåra medfödda missbildningar, en diagnos som kan bekräftas eller avfärdas med hjälp av en grundlig ultraljudsundersökning.

För mer än 90 procent av alla gravida som lämnar blodprov kommer därför trippeltestet att innebära större trygghet och mindre sjukdomskänsla, trots att testet påvisar endast ca 70 procent av alla fall av Downs syndrom.

För omkring 5 procent (risken $>1:400$) rekommenderar man fostervattensprov, men hos dessa är risken i genomsnitt ca 1:48 enligt många studier [12]. Därigenom uppnår man alltså långt bättre balans mellan risken för missfall på grund av den invasiva undersökningen och sannolikheten för att påvisa Downs syndrom. Dock bör den gravida veta att det även med normalt svar (screeningnegativ) finns en liten



risk att föda ett barn med Downs syndrom, i genomsnitt ca 1:2 000.

Dubbel- eller trippeltest?

Under andra trimestern kan undersökningen utföras antingen som dubbeltest (AFP och hCG eller fritt β hCG) eller som trippeltest (AFP, hCG och okonjugerat östriol). Teoretiska beräkningar baserade på fördelningen av markörerna vid normala graviditeter och sådana där fostret har Downs syndrom visar att andelen upptäckta fall ökar med ca 5 procent (vid oförändrad andel falskt positiva fynd) om man inkluderar okonjugerat östriol i markörpanelen [13].

Wilken praktisk betydelse detta har är omdiskuterat [14]. I en prospektiv studie som omfattade mer än 25 000

Figur 2. Fördelningen av normala graviditeter och graviditeter med Downs syndrom som funktion av risken för sjukdomen, baserad på trippeltest till alla gravida oavsett ålder och en åldersfördelning av gravida som i Danmark 1995. Vid en riskgräns på 1:400 för att föda barn med Downs syndrom behöver man utföra 7 procent amniocenteser för att påvisa 70 procent av alla fall av Downs syndrom. Om trippeltestet erbjuds endast gravida under 35 år kan man påvisa 50–60 procent med 6 procent amniocenteser.

gravida innebar emellertid inkluderingen av okonjugerat östriol att andelen upptäckta fall blev 77 procent mot 52 procent vid dubbeltest. Detta nåddes med en oförändrad andel falskt positiva på 4 procent.

Det tycks därför vara motiverat att konkludera att trippeltest – i praktiken –

är effektivare än dubbeltest och att skillnaden inte är försumbar. En engelsk analys av kostnadseffektiviteten stöder också denna slutsats [15].

Väldokumenterad undersökning

Det finns totalt 17 mycket övertygande prospektiva studier av effekten av screening för Downs syndrom i andra trimestern. En metaanalys av dessa studier visar att 66 procent av fallen upptäcktes vid 4,8 procent screening-positiva [12]. Det prediktiva värdet av ett positivt test var 1:48. Således genomfördes 48 amniocenteser för att påvisa ett fall av Downs syndrom. Det prediktiva värdet av ett negativt test var 1:1 900.

I åldersgruppen över 35 år upptäcktes 90–100 procent av fallen, men andelen falskt positiva var hög, nära 30 procent. Detta beror på att åldern här vägd tungt i riskberäkningen.

Vilken roll åldern spelar framgår också av Figur 4, där trippeltest påvisar 88, 65 respektive 53 procent av fallen i åldersgrupperna 35 år och äldre, 30–34 år och under 30 år. De motsvarande andelarna av gravida med förhöjd risk att få barn med Downs syndrom är ca 30, 10 och 5 procent.

60–90 procent deltar

Erbjudandet om serumundersökning under andra trimestern accepterades av 60–90 procent av de gravida i de 17 prospektiva studierna, vilket stämmer med de danska erfarenheterna från Sønderjyllands Amt, där 80 procent accepterade erbjudandet [16]. Screening för allvarliga missbildningar (neuralrørs- och bukväggsdefekter) genom analys av maternellt serum-AFP genomförs samtidigt, och i de nordiska länderna påvisas då omkring två missbildningar per 1 000 graviditeter.

Serumanalysen för att avslöja Downs syndrom är nu så väldokumenterad att både Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) i London [17] och American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [18] sedan flera år har rekommenderat användning av metoden för alla gravida.

I både USA och England har det förekommit flera fall av stämningar för »malpractice», därför att kvinnor inte erbjudits undersökningen. I Frankrike

uttalade det centrala etiska rådet redan 1993 att om serumundersökning skulle genomföras så borde alla gravida få erbjudandet. I konsekvens därmed har man nu också lagstiftat om detta.

Halvering möjlig av antalet invasiva undersökningar

I Danmark genomförs invasiv prenatal diagnostik på 12–13 procent av alla gravida, totalt 8 000–9 000 undersökningar per år. Nästan hälften av dessa gäller gravida som inte har förhöjd risk för att få barn med Downs syndrom.

Genom att erbjuda trippeltest till alla gravida skulle man kunna påvisa ca 70 procent av alla fall av Downs syndrom och fyra till fem gånger så många missbildningar som idag. Samtidigt skulle antalet invasiva undersökningar kunna minskas till ca 4 000–5 000 per år, dvs nästan en halvering, om endast kvinnor med en risk större än 1:400 för att få barn med Downs syndrom genomgår invasiv prenatal diagnostik.

Nya markörer lovande vid screening i första trimestern

En rad maternella serummarkörer

har beskrivits vara användbara vid screening för Downs syndrom under första trimestern (Tabell I). De mest lovande är »pregnancy-associated plasma protein A» (PAPP-A) och fritt β hCG, som – om man tar hänsyn också till åldern – kan påvisa 60 procent av fallen av Downs syndrom i vecka 8–14 med 5 procent falskt positiva [19].

Så tidigt som i vecka 5–9 förefaller en del serummarkörer kunna skilja normala graviditeter från sådana där fostret har Downs syndrom [20]. Retrospektiva studier av undersökning i första trimestern tyder på att den kan vara minst lika effektiv som undersökningen under andra trimestern. Därför har en nyligen avslutad utredning i RCOGs regi rekommenderat prospektiva studier för att få praktiska erfarenheter av serumscreening i första trimestern [21].

Ultraljudsundersökning och biokemisk screening

RCOG rekommenderar också att man vid centra som behärskar tekniken genomför biokemisk undersökning samtidigt som man med hjälp av ultraljud bestämmer nackupplärningen

Triplettest	
Blodundersøgelse af gravide m.h.p. øget risiko for misdannelser og Down's syndrom Statens Serum Institut Klinisk Biokemisk afdeling, rum 101 Artillerivej 5, 2300 København S Tlf.: 32 68 37 70	
Indsender:	2. Serumprøve, taget den 10-07-96
Provenr.:	Vægt: 60,0 kg Højde 177 cm Diabetes mellitus: Nej
Oplysninger om tidligere Serumprøver: Ingen	
Sidste menstruation: 19-03-96, svarendetil 16 uger	
Ultralydsscanning: svarende til 16 uger og 3 dage	Antal fostre: 1
Termin: 22-12-96, beregnet fra ultralydsscanning	
Alder på konceptionstidspunktet: 33 år	
Resultat beregnet for fuldendte 16 uger	
MS-AFP: 19 kIE/l	svarende til 0,60 MoM
MS-HCG: 50,000 IE/l	svarende til 2,08 MoM
MS-uE ₃ : 2,47 nmol	svarende til 0,97 MoM
Risiko for Down's syndrom, beregnet ved alder alene er	1:480
Risiko for Down's syndrom, beregnet v.h.a. alder, AFP, HCG og uE ₃ er	1:123
Risiko for Neuralrørs-defekt, beregnet ud fra AFP er	1:10.000
Konklusion:	Svaretdato: 12-07-96
Risiko for Down's syndrom er større end 1:400 -jfr. ovenfor (screen-positiv).	

Figur 3. Trippeltest-svar med angivande av risken för Downs syndrom och neuralrørsdefekter.

Risiko for Down's syndrom, beregnet ved alder alene er	1:480
Risiko for Down's syndrom, beregnet v.h.a. alder, AFP, HCG og uE ₃ er	1:123
Risiko for Neuralrørs-defekt, beregnet ud fra AFP er	1:10.000

(nuchal translucency) under 10:e till 13:e graviditetsveckan [22]. Sådana centra har rapporterat att man upptäcker 80–90 procent av alla fall av Downs syndrom bland de undersökta. Det förefaller emellertid vara svårt att få ultraljudstekniken att fungera utanför de centra som utvecklade den [23].

Eftersom det inte finns något samband mellan de maternella serummarkörerna och nackuppläkningen [24] kan man beräkna att en kombination av serumscreening (med PAPP-A och fritt β hCG) och ultraljudsundersökning (med bestämning av nackuppläkningen) kan ha en sensitivitet på 85–90 procent med en andel falskt positiva på 3–4 procent. Denna kombination kan dessutom avslöja en rad missbildningar, t ex av hjärta och blodkärl.

Fördelar och nackdelar med olika screeningformer

Fördelen med undersökning under första trimestern är att resultatet föreligger så tidigt att en eventuell abort kan genomföras med utrymning och innan kvinnan märker att fostret lever. En nackdel med tidig undersökning är att omkring hälften av de kvinnor som bär på foster med Downs syndrom under alla omständigheter får missfall [25]. För kvinnan torde det dock vara en fördel med framkallad abort under första trimestern i stället för missfall under andra eller tredje trimestern. Samma problem finns för övrigt vid korionvilliprov [5].

En annan nackdel med undersökning under första trimestern är att det inte finns några markörer som avslöjar missbildningar så tidigt i graviditeten. Således behövs fortfarande undersökning med serum-AFP under 14:e till 16:e graviditetsveckan eller ultraljudsundersökning i 18:e veckan.

Den främsta fördelen med undersökning i andra i stället för i första trimestern är emellertid att den förra idag är så väl dokumenterad. Även om mycket talar för att man bör införa en kombination av serum- och ultraljudsundersökning under första trimestern krävs det prospektiva studier innan ett sådant erbjudande kan ges till alla [26, 27].

Ekonomiska beräkningar

Kostnaderna för ett screeningprogram beror såväl på de direkta utgifterna för analyser och riskberäkning, logistik etc som på kostnaderna för genetik rådgivning och uppföljande invasiva undersökningar m m.

I Tabell II redovisas en jämförelse mellan kostnaderna i Danmark utan prenatal diagnostik (A), den aktuella situationen då endast åldersindikationen (>35 år) används men ändå ett betydande antal icke indicerade undersökningar görs (B), samt en situation där alla

Tabell I. Kombinationer av serummarkörer för prenatal screening för Downs syndrom. Med trippeltest förväntas screeningen vara minst lika effektiv under första som under andra trimestern. SP₁: Schwangerschaftsprotein 1, PAPP-A: pregnancy-associated plasma protein A, hCG: humant koriongonadotropin, β hCG: fri β -subenhet av hCG, uE₃: okonjugerat östriol, NT: ultraljudsundersökning med bestämning av nackuppläkningen (nuchal translucency).

Gestationsålder, veckor	Markörer i serum	Andel upptäckta fall (vid 5 procent falskt positiva) procent
5–9	SP1	ca 60
8–12	PAPP-A + fri β hCG	60–70
10–13	PAPP-A + fri β hCG + NT	70–90
15–16 (19)	AFP + hCG + uE ₃ (trippeltest)	60–70

Tabell II. Konsekvensen av olika prenataldiagnostiska strategier vid en åldersfördelning av gravida som i Danmark 1995, motsvarande 70 089 födselar. A Uppskattat antal födda utan prenatal diagnostik i Danmark enligt Cytogenetisk Centralregister. B I Danmark erbjuds invasiv prenatal undersökning till kvinnor ≥ 35 år samt i en rad andra situationer, av vilka inte alla innebär ökad risk för kromosomavvikelse eller missbildning. Totalt utförs knappt 9 000 invasiva undersökningar per år (6 000 med amniocentes och 3 000 med korionvillibiopsi). Hälften gäller kvinnor 35 år och äldre. C. Beräkningen gäller trippelscreening av 70 000 gravida per år samt som följd av detta 5 000 amniocenteser. Denna frekvens påverkas av hur många kvinnor som accepterar erbjudandet. Talen inom parentes anger resultatet vid 80 procent anslutning till trippeltest. Priset per amniocentes eller korionvillibiopsi är ca 4 000 dkr och per trippeltest 298 dkr.

Strategi	Antal födda med Downs syndrom	Antal framkallade missfall	Antal födda med svåra missbildningar	Utgifter, milj dkr
A. Ingen diagnostik	100	0	140	0
B. Dansk praxis	60	45–90	80	36
C. Trippeltest till alla	30 (40)	25–50 (20–40)	14 (40)	41 (33)

gravida erbjuds serumscreening men endast de som har en risk över 1:400 att få ett barn med Downs syndrom undersöks invasivt (C).

Beräkningarna baseras på åldersfördelningen av gravida i Danmark 1995 och totalt 70 089 födselar.

Situation C är långt mer effektiv än situation B. Detta beror naturligtvis på att serumindikationen mycket bättre än åldersindikationen förutsäger vilka gravida som bör erbjudas invasiv undersökning. Samtidigt påvisas det i situation C ett stort antal missbildningar, och antalet missfall efter invasiv undersökning faller till mindre än hälften.

Det centrala budskapet i Tabell II är att andelen genom trippeltestet upptäckta fall av Downs syndrom och svåra missbildningar mer än fördubblas samtidigt som antalet amniocenteser minskar till mindre än hälften. Det leder till mindre sjukliggörande, förutsatt att föräldrarna får grundlig information om trippeltestet, dess möjligheter och begränsningar.

De danska förhållandena i Tabell II och Figur 4 kan överföras till Sverige, där antalet invasiva fosterundersökningar dock endast är ca 6 000 per år vid ett födelsetal på ca 120 000 [7].

Ny screening utnyttjar fosterceller i moderns blod

Ett alternativ till både serumscreening under första trimestern och de inva-

siva undersökningarna är isolering och prenatal diagnostik med hjälp av de fetala celler som finns i moderns cirkulation [28]. Även om denna metod använts för fetal Rh-genotypning och könsbestämning [29, 30] kommer det att dröja en del år innan denna teknik kan införas i kliniken. För närvarande pågår en stor internationell studie, där centra i bl a Boston, Houston och Basel deltar. Preliminära resultat av studien, som finansieras av National Institute of Childrens Health i USA, tyder på att det är långt till rutinmässig användning av dessa metoder.

Konklusion

Serumscreening under andra trimestern är idag så väl dokumenterad att den bör ersätta åldersindikationen för invasiv prenatal diagnostik. Omkring 70 procent av fallen med Downs syndrom bland de undersökta upptäcks, och andelen falskt positiva är 5–7 procent. Av etiska och ekonomiska skäl bör erbjudandet om undersökningen inte begränsas till bestämda grupper av kvinnor, eftersom alla kan ha nytta av den.

Screening under första trimestern, med serummarkörer och ultraljud, kommer sannolikt att kunna införas inom några år. Därmed torde ca 85 procent av alla fall av Downs syndrom kunna påvisas, med en frekvens av invasiva undersökningar kring 5 procent. Screening med enbart serummarkörer

Summary

Maternal serum screening reveals fetal Down's syndrome; earlier detection with triple marker testing

Michael Christiansen, Severin Olesen Larsen, Bent Nørgaard-Pedersen

Läkartidningen 1997; 94: 4898-4902

Second trimester maternal serum screening for fetal Down's syndrome (DS), using the AFP (α -fetoprotein), hCG (human chorionic gonadotrophin) and uE₃ (unconjugated oestriol) triple test, is as well documented procedure associated with a DS-detection rate of about 70 per cent, for an amniocentesis rate of about 7 per cent. The triple test is relatively little used in the Nordic countries, though its wider use would result in more efficient diagnosis of DS and various fetal malformations.

The maternal age indication currently used leaves gravidae under 35 years of age without prenatal diagnostics, although it is in just this age group that the majority (70 per cent) of cases of fetal DS occur. In Denmark, where 12 per cent of gravidae undergo invasive diagnostic procedures, the proportion of induced abortions due to the procedures is far too high, in relation to the DS detection rates obtained.

Maternal serum screening yields a much better ratio between the risk of abortion after amniocentesis and the likelihood of DS detection than does maternal age alone. Maternal serum screening at 7–14 weeks of gestation, using pregnancy-associated plasma protein A and free hCG beta subunit concentrations, will become available within the next few years, thus reducing the incidence of some of the psychological and technical problems associated with second trimester screening, especially that of second trimester abortion. Irrespective of whether it is performed in the first or the second trimester, maternal serum screening will be the cornerstone of prenatal DS diagnosis in the future.

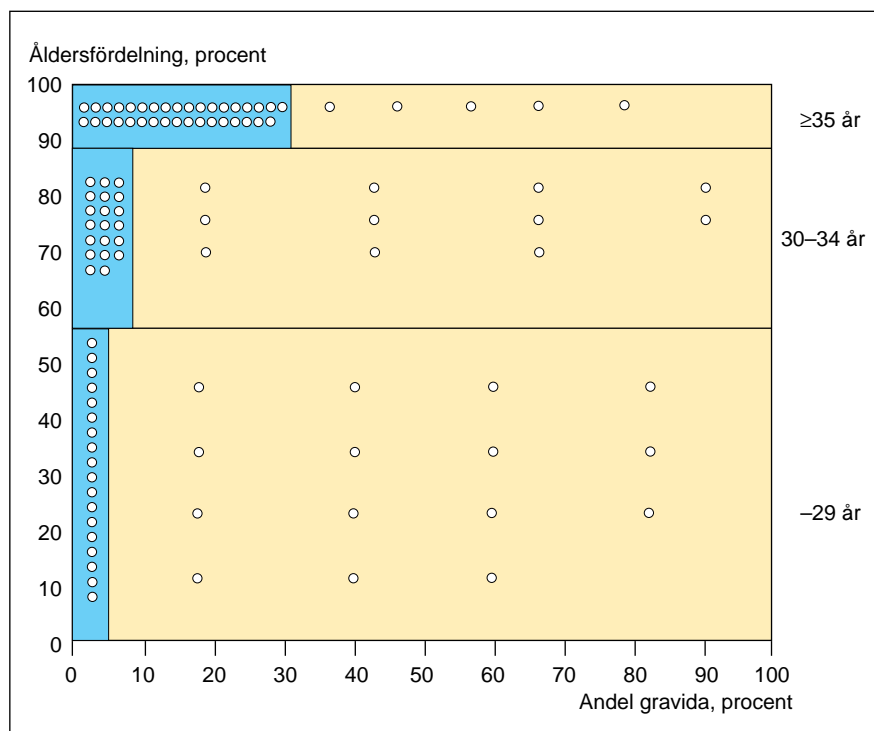
Correspondence: Professor Bent Nørgaard-Pedersen, Dept of Clinical Biochemistry, Statens seruminstitut, 5 Artillerivej, DK-2300 Copenhagen S, Denmark.

under första trimestern torde bli lika effektiv som undersökningen under andra trimestern idag.

På mycket lång sikt – mer än fem år – kan man föreställa sig att isolering av fetala celler från maternellt blod kanske kan ersätta både screening och invasiva undersökningar.

Referenser

- Kristoffersson U, Nørgaard-Pedersen B. Serumanalys av gravida. Allmän screening effektivt sätt att upptäcka kromosomavvikelser – argument för och emot. Läkartidningen 1995; 92: 1205-12.
- Bui TH, Evans MI. Efter 20 år med fosterdiagnostik. Fortfarande oklart vilket test som är bäst för vem, och när. Läkartidningen 1995; 92: 1201-4.
- Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynecol 1987; 94: 387-402.
- Taber A, Philip J, Madsen M, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low risk women. Lancet 1986; i:1287-93.
- Salonen R, Turpeinen U, Kurk L, Lappa-



Figur 4. Fördelningen av fall av Down's syndrom och gravida med ökad risk i de tre åldersgrupperna 29 år och yngre, 30–34 år samt 35 år och äldre. Beräkningarna baseras på åldersfördelningen i Danmark 1995 med 70 089 födselar samt ett förväntat antal på 103 fall av Down's syndrom, fördelade med 40, 31 och 32 i de tre åldersgrupperna. Som synes beräknas trippeltest till alla gravida påvisa 72 av 103 fall av Down's syndrom. Det blå färgfältet markerar dem som är positiva vid trippeltest, och varje ring motsvarar ett fall av Down's syndrom. Riskgränsen har satts vid 1:400.

- lainen M, Ämmälä P, Hiilesmaa V et al. Maternal serum screening for Down's syndrome on population basis. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76: 817-21.
- Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 886-94.
- Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE et al. Low maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95: 330-3.
- Bogart MH, Pandia MR, Jones CW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotrophin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. Prenat Diagn 1987; 7: 623-30.
- Cuckle H. Established markers in maternal serum. Early Hum Dev 1996; 47 (Suppl) S27-9.
- Wald NJ, Densen JW, Smith D, Klee GG. Four-marker serum screening for Down's syndrome. Prenat Diagn 1994; 14: 707-16.
- Goodburn SF, Yates JRW, Raggatt PR, Carr C et al. Second-trimester maternal serum screening using alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotrophin, and unconjugated oestriol: experience of a regional programme. Prenat Diagn 1994; 14: 391-402.
- Report of the RCOG working party on biochemical markers and the detection of Down's syndrome. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1993.
- Wald J, George L, Smith D, Densen JW, Petterson K. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 407-12.
- Qin QP, Christiansen M, Nguyen TH, Sorensen S, Larsen SO, Nørgaard-Pedersen B. Schwangerschaftsprotein 1 (SP1) as a maternal serum marker for Down syndrome in the first and second trimesters. Prenat Diagn 1997; 17: 101-8.
- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in the first trimester of pregnancy. BMJ 1992; 304: 867-9.

- Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 957-62.
- Macintosh MC, Wald NJ, Chard T, Hansen J, Mikkelsen M, Therkelsen AJ et al. The selective miscarriage of Down's syndrome from 10 weeks of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 1172-3.
- Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. Prenat Diagn 1997; 17: 821-9.
- Lamvu G, Kuller JA. Prenatal diagnosis using fetal cells from the maternal circulation. Obstet Gynecol Surv 1997; 52: 433-7.
- Larsen LA, Christiansen M, Nørgaard-Pedersen B, Vuust J. Quantitative detection of male DNA by polymerase chain reaction using a single primer set: application to sex determination and counting of rare fetal cells. Anal Biochem 1996; 240: 148-50.

*
En fullständig litteraturlista kan erhållas från professor Bent Nørgaard-Pedersen, Klinisk biokemisk avdelning, Statens seruminstitut Artillerivej 5, DK-2300 Köpenhamn S, Danmark.