

Förbättrade metoder för upptäckt av Downs syndrom hos foster

I dagsläget genomgår cirka 8 procent av alla gravida kvinnor i Sverige genetisk fosterdiagnostik, som framför allt inriktas på kromosomavvikelser. Denna frekvens är jämförbar med andra länders och kommer sannolikt inte påtagligt att förändras de närmaste åren. Vid kromosomavvikelse erbjuds föräldrarna möjlighet att avbryta graviditeten eller att förbereda sig för att ta hand om ett barn med en kromosomskada, vanligen Downs syndrom (trisomi 21). Risken för att få ett barn med Downs syndrom (DS) ökar med stigande ålder hos modern, och syndromet förekommer med en frekvens på cirka 1 per 650 födda.

Alltsedan genetiskt fostervattenprov introducerades som ett diagnostiskt prov i Sverige i början av 1970-talet har en specificerad ålder hos modern (t ex 35 år eller äldre) använts för att identifiera gravida kvinnor med en ökad risk. Denna prenatala screeningmetod för DS är den som ännu idag tillämpas i Sverige. Om 5 procent av gravida kvinnor med den högsta åldersrelaterade risken för DS väljer att genomgå ett fostervattenprov kan ungefär 30 procent av alla barn med DS upptäckas prenatalt [1].

Inom fosterdiagnostiken sker en gradvis förbättring av urvals metoderna för att hitta de gravida kvinnor som har en förhöjd risk att bära ett foster med en kromosomavvikelse, framför allt Downs syndrom.

Serum och ultraljudscreening

I många andra länder erbjuds alternativa metoder för att identifiera gruppen av kvinnor med en ökad risk för att få ett barn med Downs syndrom [1, 2] (Tabell I). Analys av två eller flera biokemiska markörer i moderns blod (serumprov) associerade till Downs syndrom i graviditetsvecka 10–13 (pregnancy associated plasma protein-A – PAPP-A och fritt beta-HCG – humant koriongonadotropin) eller i graviditetsvecka 14–22 (alfa-fetoprotein – AFP, okonjugerad östriol – oE3, HCG och inhibin) har använts [1–3].

En annan metod är att mäta den vätskespalt (»nackupplarning») som finns i fostrets nacke under graviditetsveckorna 10–14, i samband med en ultraljudsundersökning; ju större nackupplarning, desto större är risken att fostret har Downs syndrom eller någon annan kromosomavvikelse (t ex trisomi 13, trisomi 18 eller Turners syndrom, 45,X). Analys av serummarkörerna PAPP-A och fritt beta-HCG kan med fördel kombineras med mätning av nackupplarning i första trimestern för att uppnå en högre sensitivitet [4].

Tema: Genetisk populationscreening

Tabell I. Testegenskaper för olika screeningmetoder för Downs syndrom [1, 2]. Andel falskt positiv (FPR), det vill säga positivt screeningstest där fosterprovet visat normal kromosomuppsättning i fosterceller och positivt prediktivt värde (PPV), det vill säga odds för trisomi 21 vid positivt screeningstest. Gestationsåldern är bestämd med hjälp av ultraljud.

Screeningmetod	Gestationsålder vid testning (veckor)	FPR (procent)	Sensitivitet (procent)	PPV
Maternell ålder	–	5	30	1:130
Dubbeltest ¹	14–22	5	59	1:66
Trippeltest ²	14–22	5	69	1:56
Quadruppeltest ³	14–22	5	76	1:50
Kombinerad ⁴	10–13	5	85	1:45
Integrerad ⁵	10–13 sedan 15–22	5	94	1:41

¹ maternell ålder + AFP + HCG

² maternell ålder + AFP + oE3 + HCG

³ maternell ålder + AFP + oE3 + HCG + inhibin

⁴ maternell ålder + PAPP-A + fritt beta-HCG + nackupplarning

⁵ kombinerad + trippeltest utan HCG

Risken att få ett barn med Downs syndrom beräknas utifrån en sammanvägning av kvinnans ålder, graviditetslängden vid tidpunkt för screeningstest bestämd enligt ultraljudsmätning och testresultat (biokemiska markörer, nackupplarningsmått). En högriskgrupp kan därmed definieras (t ex när risken för Downs syndrom blir 1:250 eller högre). Denna grupp erbjuds då ett fosterprov för att fastställa eller utesluta diagnosen. En fördel med att använda olika markörer som metod för att identifiera en riskgrupp, jämfört med att erbjuda samtliga äldre gravida ett fosterprov, är att antalet fosterprov och därmed associerade missfall per upptäckt fall av Downs syndrom blir lägre [1, 3].

Modellanalyser har visat att störst andel foster med Downs

syndrom skulle kunna upptäckas om screeningmetoderna i första och andra trimestern integrerades som ett enda screeningtest [1]. Nackdelen är dock att svaret blir klart först i andra trimestern. Ett stort vetenskapligt intresse ägnas screeningtest i första trimestern, och en utvärdering av olika strategier pågår [5].

På längre sikt kan man förvänta sig att den forskning som syftar till att isolera fosterceller ur moderns blod kan komma att resultera i nya metoder för fosterdiagnostik.

Referenser

1. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *Health Technol Assess* 1998;2(1):1-112, *J Med Screen* 1997;4:181-246.
2. Evans MI, O'Brien JE, Dvorin E, Harrison H, Bui TH. Second-trimester biochemical screening. *Clin Perinatol* 2001;28:289-301.
3. SBU-Alert. Blodprov i graviditetsvecka 14-15 för upptäckt av Downs syndrom. Stockholm 2000. URL: www.sbu.se.
4. SBU-Alert. Mätning av nackupplarning för tidig upptäckt av Downs syndrom. Stockholm 2001. URL: www.sbu.se.
5. Gilbert RE, Augood C, Gupta R, Ades AE, Logan S, Sculpher M, et al. Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ* 2001;323:423-5.

Särtryck

Läkartidningen

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen, ämnen som styr deras fundamentala livsprocesser.

Dessa ämnen kallas kollektivt tillväxtfaktorer. En serie i Läkartidningen 1995 om dem speglar tendenser i dagens medicinska forskning och pekar på några tillämpningsområden.

Området är i början av en snabb utveckling och många produkter är under utprovning för klinisk användning.

Häftet omfattar 12 artiklar på sammanlagt 56 sidor + färgomslag.

Priset är 75 kronor

Tillväxtfaktorer



Beställer härmed.....ex
av "Tillväxtfaktorer"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker