

Biokémiai szűrés (tripla teszt) alkalmazása terhességben

Farkas Józsefné

Zala Megyei Kórház
Genetikai laboratórium
8900 Zalaegerszeg, Zrínyi M. u.1.

Előzmények

A Zala Megyei Kórház Genetikai laboratóriumában 1980-tól, az országban az elsők között vezették be az anyai alfa-fetoprotein (AFP) meghatározást velőcsőzáródási rendellenességek szűrésére céljából. A szűrés Zala megye teljes terhes populációjára, majd Veszprém megye és Győr-Sopron megye egy részére is kiterjesztették.

1987-től invazív magzati diagnosztika áll rendelkezésre: méhlepény és/vagy magzatvíz mintából történő kromoszóma vizsgálat indításával. A 35 év feletti anyai életkor, a családban korábban előfordult kromoszóma rendellenesség és bizonyos UH eltérés volt a vizsgálat indikációja éveken keresztül.

Az elmúlt 15 évben több Nyugat-Európában és USA-ban működő centrum bebizonyította, hogy az anyai szérumból meghatározott biokémiai paraméterek önmagukban vagy más mérésekkel kombinálva alkalmasak a Down kór szűrésére (1). A jelenleg rutinszerűen alkalmazott összes kockázatbecslő módszer az anyai életkorból eredő kockázaton alapszik.

A leggyakoribb szűrőmódszerek:

módszer	terhességi idő	mért paraméterek
dupla teszt	korai második trimeszter	AFP, hCG
tripla teszt	korai második trimeszter	AFP, hCG, konjugátlan ösztriol
négyes teszt	korai második trimeszter	AFP, hCG, konjugátlan ösztriol, inhibin A
kombinált teszt	késői első trimeszter	magzati tarkóeredő mérés, szabad-béta-hCG, PAPP-A
integrált teszt	késői első trimeszter és korai második trimeszter	magzati tarkóeredő mérés, PAPP-A és négyes teszt

A tripla teszt bevezetése

Laboratóriumunk 2002 utolsó negyedében vezette be a korai második trimeszterben alkalmazható tripla teszt vizsgálatot Zala megye terhesei körében, majd 2003 januárjától Veszprém megye terheséinek illetve az őket gondozó szülés szakorvosoknak is felajánlottuk a lehetőséget.

A vizsgálat megszervezésének lépései:

1. szakirodalom áttekintése
2. módszer megismerése
3. költség – haszon elemzés
4. bemutatás a kórház vezetőinek
5. a laborautomata kezelés és az eredmények értékelésének elsajátítása
6. beküldő orvosok és védőnők tájékoztatása, ismertető anyagok szétosztása
7. vérminta beküldésének megszervezése
8. próba mérések elindítása
9. hibák, nem megfelelések javítása
10. teljes körű mérés indítása

Alkalmazott módszerek

Laboratóriumi vizsgálatok

A terhesség 14-20. hetében anyai szérumból történő biokémiai markerek (AFP, hCG és konjugátlan ösztriol) meghatározása.

Készülék háttér: RIA-mat 280 teljesen automata radioimmunkémiai analízátor

Alkalmazott reagensok: Immunotech I 125 jelzésű in vitro izotópdiaosztikai készletek, kifejezetten terhes-szűrésre optimalizálva.

Referencia: Göttingeni Egyetem, Humángenetikai Tanszék (Prof. Dr. Sancken), Németország

Kockázatbecslés

A mért laboratóriumi értékeket minden esetben saját laboratóriumunkban meghatározott, azonos terhességi korú, normál kimenetelű terhesek eredményeiből számított medián értékekhez viszonyítjuk.

Az alapkockázatot mindig az anyai életkorból eredő populációs kockázat adja, melyből a biokémiai mérések medián értékeinek figyelembe vételével kapjuk meg az adott terhes egyéni kockázatát.

A Down és Edwards szindróma, valamint a velőcsőzáródási rendellenesség kockázatbecslését a PRISCA számítógépes értékelő program (Typolog, Németország) segítségével végezzük. Korrekciós faktorok: anyai testsúly, ikerterhesség, dohányzás, etnikai eredet, IVF terheség, anyai betegségek közül a diabetes.

Törekszünk a terhességi idő pontos számítása érdekében a 12.terhességi héten végzett CRL meghatározás értékét használni. Beavatkozási szintként kezdetben az országos ajánlási szintet (Szülészeti Szakmai Kollégium 2003.02.28.) 1:150 alkalmaztuk, majd 2004-től, tekintettel kapacitásunkra és a felismerési arány növelhetőségére a 1:150 és 1:300 közötti kockázattal rendelkező terheseket is behívjuk, tájékoztatjuk, és amennyiben igénylik a magzati kromoszóma vizsgálatot elvgezzük. A méréseket és kockázatbecslést asszisztensek végzik, az eredményeket orvos validálja, és a terhesek tájékoztatását, tanácsadást is orvos végzi.

Minden terhes szöveges magyarázattal ellátott leletet kap, mely tartalmazza a három szűrt fejlődési rendellenesség kockázatát, valamint a módszer korlátait (felismerési arány és fals pozitivitás).

Megyén belül minden terhes részt vesz a 11.-13. terhességi héten UH szűrő vizsgálaton, de sajnos még nem minden centrumban történik NT mérés, ill. a leleten ez nem jelenik meg. Megyén kívüli terhesek esetében is hasonló a tapasztalat.

Az alkalmazott analitikai és számítógépes értékelő módszereket

a **Laborexper** biztosítja.
Kft.



Összefoglalás

Módszerünkkel a Down kór kiszűrés arányunk összességében 71%, összes kromoszóma rendellenesség kiszűrés arányunk szintén 71%, 7,7%-os fals pozitív arány mellett, 1:250 beavatkozási szint esetén, mely megfelel az irodalmi adatoknak (8,4%-os fals pozitív arány mellett 65-70%-os detekciós ráta érhető el tripla teszt segítségével)(2,3).

A 35 év alatti terhesek esetében a fals pozitív arány 5,1%, a Down kór kiszűrés arány 56%.

Az anyai életkor emelkedésével a fals pozitív arány meredeken emelkedik, mely irodalmi adatokból is ismert.(40 éves életkor felett 100%-os Down szindróma felismerési arány érhető el, de a fals pozitív arány 43%)(3)

A Down kór mellett egyéb kromoszóma rendellenességeket is felismertünk (13-as triszómiát, egy 18-as gyűrűkromoszóma eltérést, egy 22-es derivált kromoszóma többletet, egy komplex kromoszóma átrendeződést, négy nem kromoszóma eltérést).

Minden általunk szűrt terhesnek laboratóriumunkban invazív magzati diagnosztikát tudunk ajánlani.

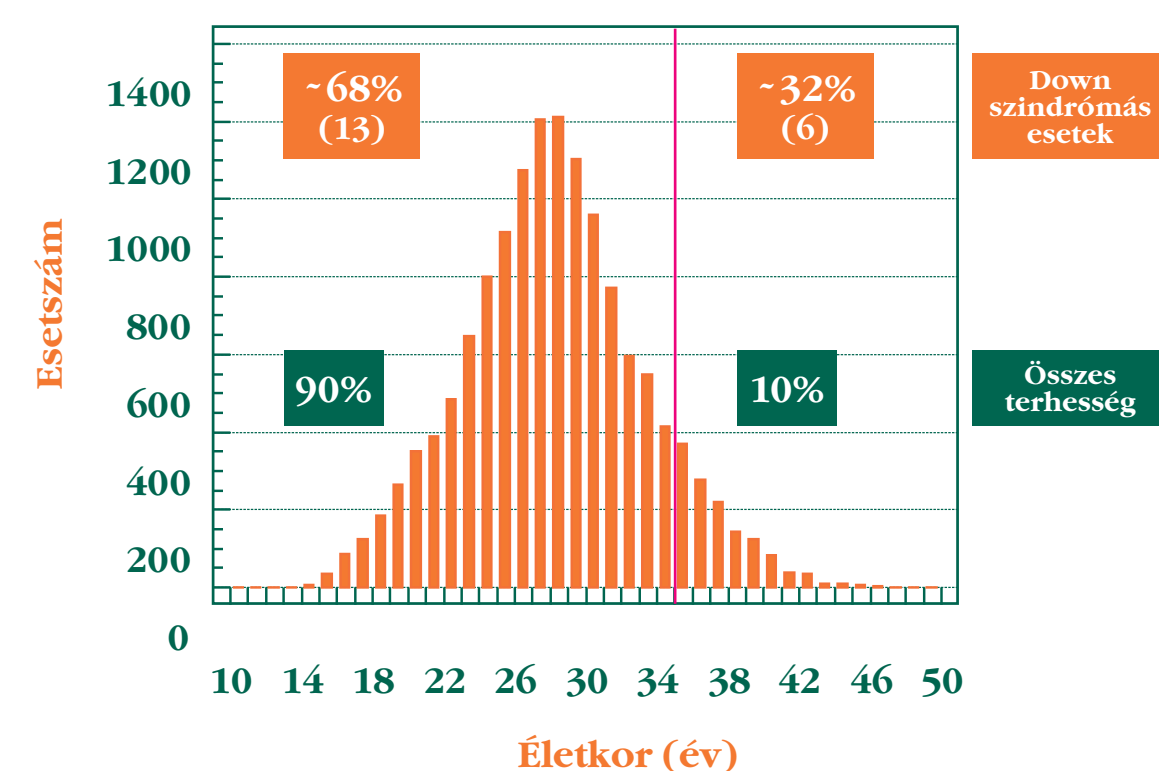
Eredményeink

2002-től 2007 közepéig összesen 18.452 tripla tesztet végeztünk.

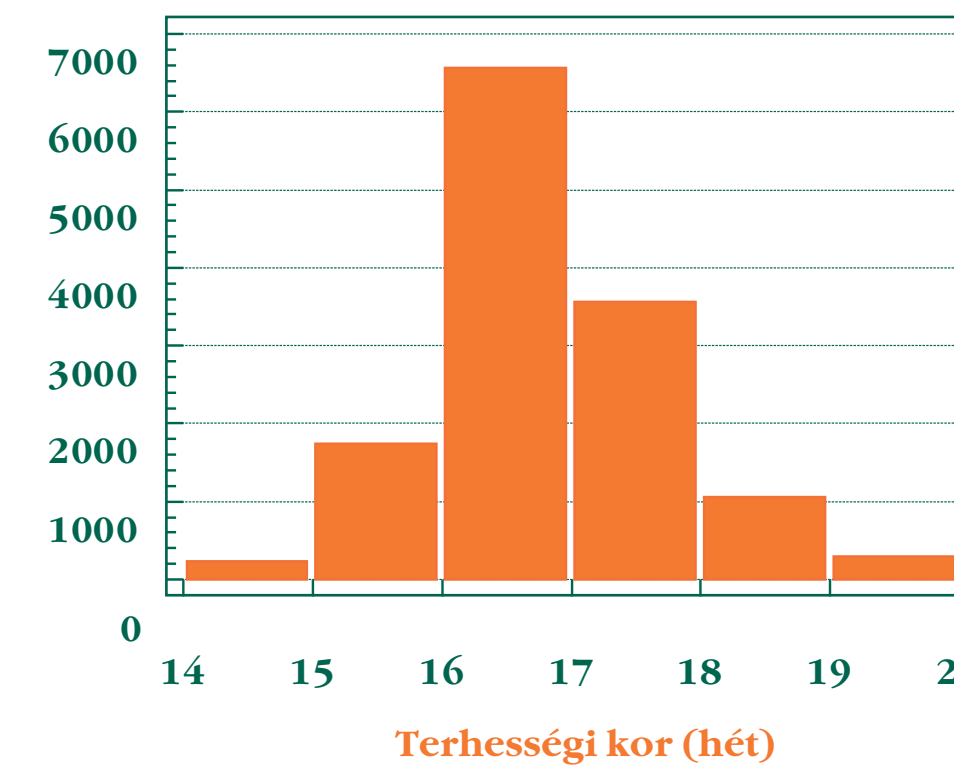
A szűrésben eddig résztvevő terhesek életkor, valamint terhességi kor szerinti eloszlását az 1-2. ábrák mutatják.

A tripla teszt fals pozitivitását, detekciós rátáját, valamint az adott időszakban diagnosztizált kromoszóma-rendellenességek adatait az 1-3. táblázatok tartalmazzák.

Az elvégzett invazív vizsgálatok számát és indikációját a 4. táblázat mutatja.



1. ábra
A szűrésben résztvevő kismamák életkor szerinti eloszlása, valamint a Down kór előfordulási aránya (2002-2006)



2. ábra
A szűrésben résztvevő kismamák terhességi kor szerinti eloszlása

	Fals pozitívítás össz%	Fals pozitívítás ≤35 év
tripla teszt kockázat ≤150	4,7%	2,7%
tripla teszt kockázat ≤250	8,4%	5,1%
tripla teszt kockázat ≤300	10,1%	6,4%

1. táblázat: A szűrés fals pozitívítása a beavatkozási szint és az anyai életkor függvényében

	Down detekciós ráta össz	Összes krom rendell. detekciós ráta össz
tripla teszt kockázat ≤150	61 % (17/28)	59 % (24/41)
tripla teszt kockázat ≤250	71 % (20/28)	71 % (29/41)
tripla teszt kockázat ≤300	75 % (21/28)	76 % (31/41)

3. táblázat: A szűrés detekciós rátája a beavatkozási szint függvényében

	n össz.	n ≤35 év	n >=35 év <40	n >=40 év
tripla teszt kockázat ≤150	17+7	9+2	4+2	4+3
tripla teszt kockázat ≤250	20+9	10+4	5+2	5+3
tripla teszt kockázat ≤300	21+10	11+4	5+3	5+3
összesen	28+13	18+6	5+4	5+3

2. táblázat: Kromoszóma-rendellenességek száma a tripla teszten résztvevők között (Down kór+egyéb)

Indikáció/év	2002	2003	2004	2005	2006
összesen (100%)	213	264	287	425	396
anyai életkor	66,6 %	64,4 %	66,2 %	57,2 %	57%
magas biokémiai kockázat	20,6 %	24,2 %	18,8 %	28 %	30,3%
UH eltérés	6,9 %	4,2 %	7,6 %	5,3 %	8,6%
egyéb	5,9 %	7,2 %	7,4 %	9,5 %	4,1%

4. táblázat: Invazív (amniocentesis) vizsgálatok indikációja 2002-2006

Köszönet:

A szűrés koordináló orvosoknak - dr. Tihanyi Mariann, dr. Wessely Judit és dr. Hartwig Marianna valamint a szűrés segítő asszisztenseknek - Lengyelne Szoldatics Mária, Miklósiné Gudlin Gabriella, Tóthné Mózer Erzsébet, dr. Tairné Verbovszky Andrea, Horváth Józsefné, Kovácsné Cser Éva

Következtetések

A korai második trimeszterben végzett tripla teszt alkalmas a Down kór szűrésére, a fent említett érzékenység mellett.

Segítheti az első trimeszterbeli vizsgálatokból (UH szűrés:NT meghatározás) kimaradt, valamint a 35 év feletti anyai életkor miatt rutinszerűen felajánlott invazív magzati diagnosztikát nem vállaló terheseket döntésükben (4).

Feltétlenül fontos a szűrés kapcsolatos felvilágosítás a vizsgálat előnyeiről, érzékenységről, valamint korlátairól, melyet az erre a célra készült tájékoztató füzet is elősegít.

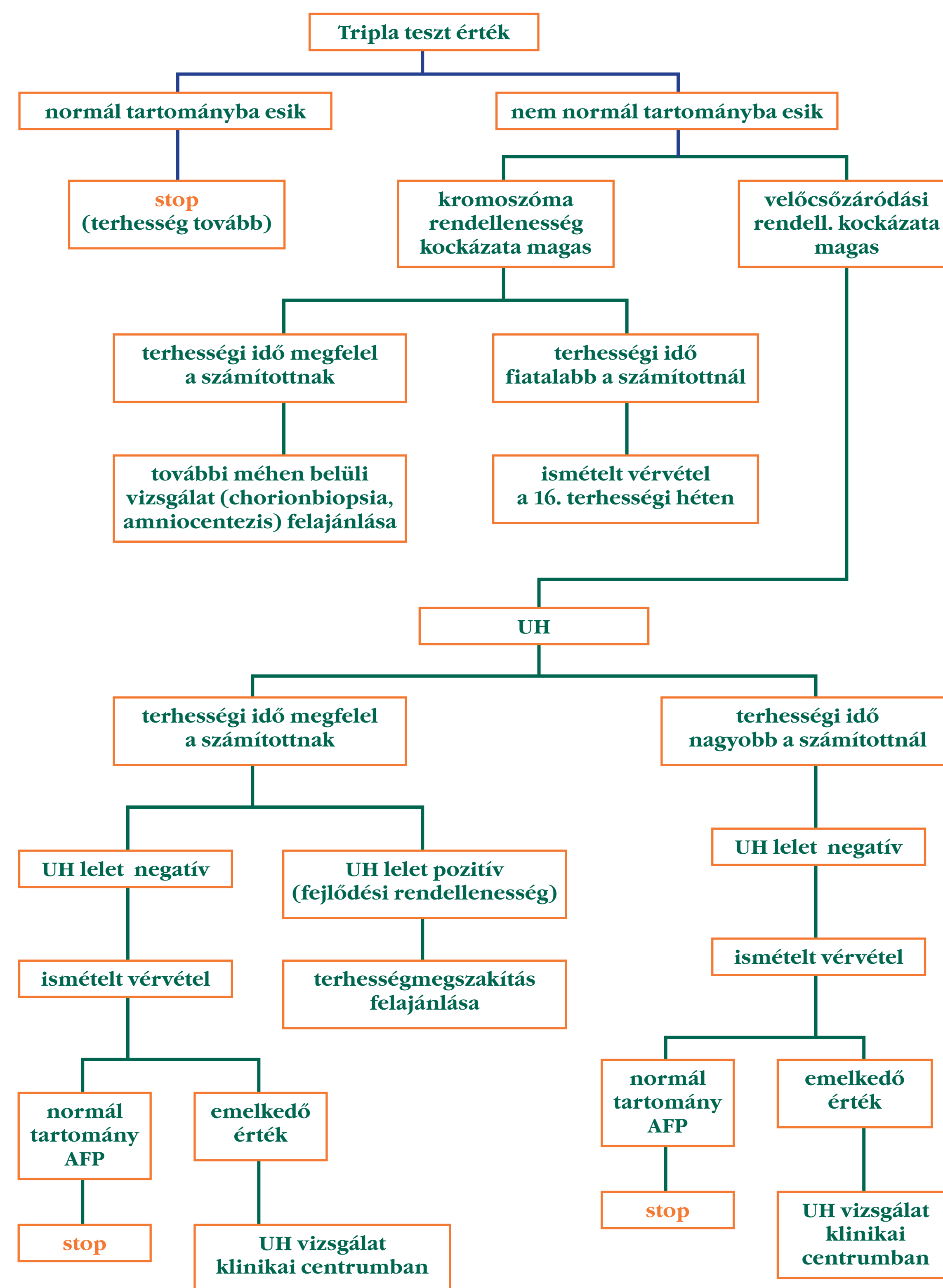
A szűrés bevezetése akkor ajánlható, ha megfelelő, invazív vizsgálatokat végző genetikai laboratórium is elérhető a kiszűrt esetek további vizsgálatára.

Tekintettel a felismerési arány korlátaira, a 35 év feletti csoportjában a magas fals pozitív arányra, a beavatkozási határ, amennyiben a laboratórium kapacitása lehetővé teszi, 35 év alatti életkorban 1:300 lehet, 35 felett pedig 1:150.

Megyénkben és a környező megyékben -adataink alapján- a 12. terhességi héten végzett UH szűrés nem teljes körű, gyakran nem található adat a magzati tarkóeredő méretére.

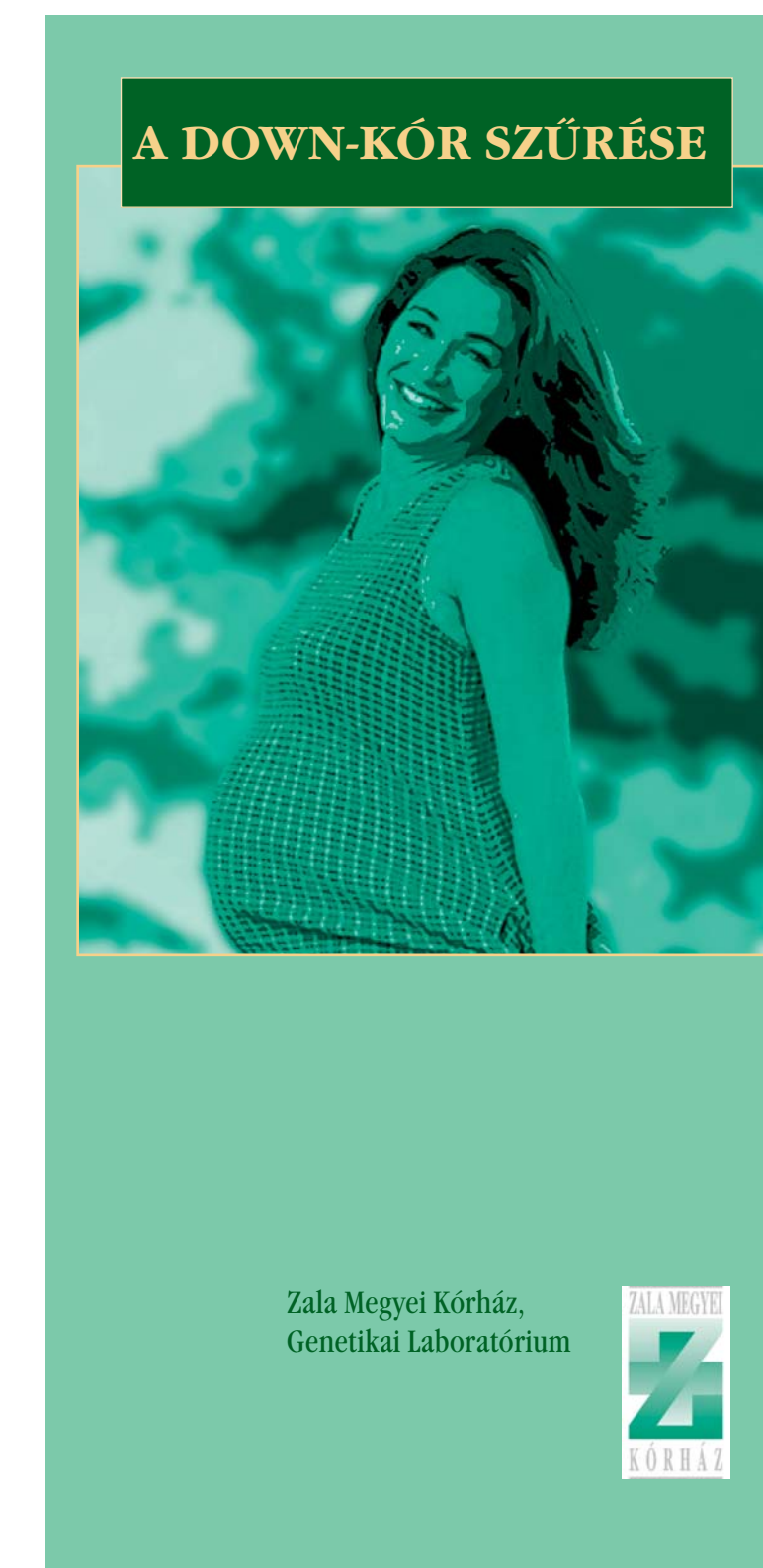
Továbblépési lehetőségként érdemes elmozdulni az irodalomban is ajánlott integrált teszt bevezetése felé (3).

Beavatkozási algoritmusunk



Irodalom:

1. N.J. Wald: SURUSS in perspective, Seminars in Perinatology 29:225-235 2005.
2. H.Cuckle: Down syndrome screening in the first and/or second trimester: Model predicted performance using meta-analysis parameters Semin. perinatol.29:252-257.2005.
3. Katharine D.Wenstrom: Evaluation of Down syndrome screening strategies Semin.Perinatol.29:219-224 2005.
4. Jacob A.: Second trimester serum markers Semin. Perinatol. 29:203-208 2005.



Zala Megyei Kórház,
Genetikai Laboratórium

