

Blodprov för tidig upptäckt av Downs syndrom

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 00-12-01
Version 1

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Förekomsten av Downs syndrom är i genomsnitt 1 per 650 födda. Risken för att få ett barn med Downs syndrom ökar med moderns ålder. De flesta barn med Downs syndrom föds dock av kvinnor som är under 35 år. Idag erbjuds gravida kvinnor 35 år och äldre ett fostervattenprov för kromosomanalys. Denna undersökning medför en missfallsrisk på cirka 1 procent. Analys av biokemiska markörer i moderns blod (serum) i graviditetsvecka 14–15 är en alternativ metod för att identifiera en riskgrupp. Utifrån en sammanvägning av testresultatet, den ultraljudsbestämda graviditetslängden samt kvinnans ålder, identifieras en högriskgrupp som erbjuds fostervattenprov i syfte att fastställa diagnosen.

Patientnytta: Analys av serummarkörer möjliggör att en riskgrupp kan identifieras på ett mer effektivt sätt än då endast ålder används som riskindikator. Detta leder till att betydligt färre fostervattenprov krävs för att upptäcka ett foster med Downs syndrom. Därigenom undviks missfall av friska foster. En nackdel med denna typ av serummarkörer är dock att de kan analyseras först i graviditetsvecka 14–15 och att ett eventuellt fostervattenprov därigenom kan bli senarelagt.

Etiska aspekter: All fosterdiagnostik är förknippad med etiska dilemman för enskilda individer och samhället på kort och lång sikt. Det går inte, utifrån vetenskapliga grunder, att rekommendera en enhetlig strategi utan användningen av tillgängliga tester måste styras av föräldrarnas önskemål. Det är därför viktigt att föräldrarna kan ges en evidensbaserad och förståelig information om de förväntade konsekvenserna av olika tester, inbegripet att även andra avvikelser kan identifieras.

Ekonomiska aspekter: De hälsoekonomiska studier som gjorts visar att kostnaden för att upptäcka ett foster med Downs syndrom blir lägre då serummarkörer används jämfört med då enbart ålder används som riskindikator.

Kunskapsläge: Det finns god* vetenskaplig dokumentation om de diagnostiska egenskaperna hos serummarkörtestet. Det finns ringa* vetenskaplig dokumentation om en rad olika konsekvenser vid kliniskt bruk.

Användning av serummarkörer kan ha potentiella fördelar, men bör tills vidare endast användas under former som möjliggör vetenskapliga uppföljningar av avsedda och icke avsedda effekter. En förutsättning är också att man kan ge korrekt, grundlig och förståelig information till föräldrarna.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läke medelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Program för tidig upptäckt av Downs syndrom syftar till att identifiera foster med kromosomförändringen trisomi-21 för att kunna erbjuda föräldrarna möjlighet att avbryta graviditeten genom abort eller förbereda sig för att ta hand om ett barn med Downs syndrom. Enligt Socialstyrelsens rekommendationer för fosterdiagnostik ska alla gravida kvinnor informeras om tillgängliga undersökningsmetoder.

Risken för att ett foster ska ha Downs syndrom ökar med moderns ålder [3,6]. Majoriteten av barn med Downs syndrom föds dock av kvinnor som är yngre än 35 år. Prov på fostervatten eller moderkaka erbjuds idag företrädesvis gravida kvinnor som är 35 år och äldre. Vidare utförs ett antal prov på kvinnor yngre än 35 år antingen på grund av oro eller för att det föreligger ökad risk för att barnet ska ha en kromosomförändring. Fostervattenprov, som utförs i graviditetsvecka 15 eller 16, är förenat med en risk för att framkalla missfall i storleksordningen 1 procent, men även lägre siffror ner till 0,5 procent har uppmätts [10,13].

Missfallsrisken vid fostervattenprovet samt det faktum att ålder som riskindikator ger låg sensitivitet har varit ett motiv för att utveckla nya fosterdiagnostiska metoder. Ett alternativt sätt är att identifiera en högriskgrupp genom att sammanväga resultat från en analys av serummarkörer i vecka 14–15, dvs i graviditetens andra trimester, med den gravida kvinnans ålder. Sådana försök har utförts med hjälp av två, tre eller fyra markörer.

Undersökningen görs i två steg. Först tas ett vanligt blodprov vid besök på mödravårdscentralen, tidigast vid 14–15 graviditetsveckor. Detta analyseras med avseende på de två, tre eller fyra markörerna AFP (alfafetoprotein), total hCG (humant chorion gonadotropin), fritt a-hCG, fritt b-hCG, uE3 (okonjugerat estriol) och dimeriskt inhibin. Eftersom det finns ett samband mellan graviditetslängden och resultaten av analyserna av serummarkörerna, måste en ultraljudsundersökning ha utförts före blodprovstagningen för bestämning av graviditetslängden. Om resultaten av serumanalyserna sammanvägt med den gravida kvinnans ålder tyder på en förhöjd risk för att fostret kan ha Downs syndrom erbjuds fostervattenprov i syfte att säkerställa diagnosen. Vanligen används ett gränsvärde för beräknad risk för att få ett barn med Downs syndrom på 1/250. Det betyder att om den beräknade risken är större än eller lika med 1/250 informeras kvinnan om risken och erbjuds ett fostervattenprov för att fastställa diagnosen Downs syndrom, annars rekommenderas kvinnan att avstå från ytterligare provtagning. I praktiken är denna risk 1/350 eftersom en fjärdedel av upptäckta fall aldrig skulle födas på grund av spontana missfall senare under graviditeten [1]. Fostervattenprov kan tas på de flesta kvinnokliniker i landet. De sänds till ett genetiskt laboratorium för kromosomanalys och till ett kemiskt laboratorium för mätning av AFP i fostervatten. Analysresultatet ger inte bara information om fostret har Downs syndrom eller ej utan ger också information om en del andra förändringar i kromosomuppsättningen och vissa missbildningar samt om fostrets kön.

Målgrupp

Storleken på målgruppen för analys av serummarkörer kan komma att variera kraftigt beroende på vilken strategi som väljs. En möjlig strategi är att analys av serummarkörer skulle erbjudas dagens målgrupp, dvs huvudsakligen kvinnor äldre än 35 år. Denna grupp utgjorde cirka 13 500 (15 procent) av alla gravida kvinnor i Sverige år 1998 [2]. Antalet fostervattenprov som utfördes i denna grupp samma år var drygt 6 000. Målgruppen vid denna strategi består även av kvinnor under 35 år som av olika skäl efterfrågar fosterdiagnostik. Den framtida storleken på denna grupp är svår att uppskatta, men kan med en förenklad diagnostik förväntas öka. År 1998 utfördes ungefär 1 000 (15 procent) av alla fostervattenprov på kvinnor som var yngre än 35 år.

Det är också tänkbart att erbjuda alla gravida kvinnor serummarköranalys. Sådan verksamhet bedrivs i flera andra länder. De tre senaste åren har det årligen fötts cirka 90 000 barn, inklusive flerbörder, i Sverige. Det är dock svårt att uppskatta hur stort antal tester som skulle komma att utföras per år, eftersom det inte finns kunskap om hur svenska kvinnor skulle tänkas reagera inför ett sådant erbjudande. Om deltagarandelen skulle vara densamma som hos de kvinnor som deltagit i internationella studier skulle cirka 65 000 analyser av serummarkörer genomföras årligen. Under 1999 föddes 124 barn med Downs syndrom i Sverige och 70 foster hade aborterats efter positivt provsvar från kromosomanalys av fostervatten- eller moderkaksprov [2].

Relation till andra metoder

Mer än 95 procent av alla förlösta kvinnor i Sverige har genomgått rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditeten [11]. Avsikten vid denna är primärt att fastställa graviditetens längd, antal foster samt bestämma moderkakans läge. I nära 80 procent av undersökningarna har dock fostrets anatomi analyserats [11].

En av nackdelarna med andra trimesterns markörer som ovan beskrivits är att de kan analyseras tidigast från och med graviditetsvecka 14. Utvecklingen av nya metoder har därför inriktats på att finna markörer som är användbara tidigare under graviditeten. Användbara markörer i graviditetsvecka 10–14 (i graviditetens första trimester) är serummarkörerna graviditets-relaterat plasma protein A (PAPP-A) och fritt b-hCG. Dessa ingår idag som en integrerad del i screeningstudier, men har inte utvärderats som självständig urvalsmetod.

Ultraljudsundersökning för mätning av nackupplarning innebär att den vätskespalt som finns i fostrets nacke under graviditetsveckorna 10–14 mäts. Nackupplarningsmätning kan kombineras med serummarköranalyser, såväl första som andra trimesterns markörer. Modellanalyser har visat att störst andel foster med Downs syndrom skulle kunna identifieras om samtliga metoder integrerades. Det råder dock fortfarande osäkerhet om vilken mätmetod som är mest lämplig att använda i praktiken [15].

Patientnytta

I studier av screeningprogram har kombinationer av två, tre eller fyra markörer i serum under den andra trimestern analyserats. I studierna har gränsvärdet (cut-off) anpassats så att man accepterar 5 procent falskt positiva testresultat.

Testets egenskaper med två eller tre markörer har följts upp i ett stort antal studier och vissa genomsnittsvärden har beräknats i en metanalys omfattande 21 studier [1]. I samtliga studier ingick hCG eller fritt b-hCG medan övriga markörer skilde sig åt. Åttio procent av kvinnorna accepterade att lämna blodprov för serumanalys. Av dessa hade knappt 5 procent ett positivt screeningsresultat som föranledde vidare utredning med fostervattenprov. Av de kvinnor som erbjöds fostervattenprov accepterade 78 procent att göra ett sådant. Sammanfattningsvis upptäcktes 67 procent av fostren med Downs syndrom [1]. I genomsnitt krävdes 48 uppföljande fostervattenprov för att upptäcka ett fall med Downs syndrom. Antalet felaktigt negativa provsvar var 1 per 2 000 analyser. Motsvarande beräkningar gällande svenska förhållanden saknas.

Vid screening med fyra markörer upptäcktes 80 procent av fostren med Downs syndrom [14].

En fördel med att använda serummarkörsanalys som metod för att identifiera en riskgrupp, jämfört med att erbjuda samtliga äldre gravida ett fostervattenprov, är att antalet fostervattenprov per upptäckt fall av Downs syndrom blir lägre. Därmed minskar antalet missfall som orsakas av fostervattenprovet.

Komplikationer och biverkningar

Riskerna med blodprovstagningen för serummarkörsanalysen är försumbara. Studier visar att ett positivt svar från serummarkörertestet initialt hos många kvinnor orsakar extra oro, som dock oftast relativt snabbt avtar efter information om låg risk. Ett problem med testet är dock att ett negativt svar inte helt undanröjer risken att det väntade barnet ändå kommer att födas med Downs syndrom, så kallat falskt negativt svar. Forskning visar att informationen till föräldrarna är av stor betydelse i alla stadier av processen [5,9].

Se vidare under avsnittet "Etik".

Kostnader och kostnadseffektivitet

Målsättningen med program för tidig upptäckt av Downs syndrom är inte primärt att minska kostnaderna i samhället utan istället att kunna erbjuda föräldrapar möjligheten att undvika att föda ett barn med Downs syndrom [14]. Värdet av denna möjlighet och de konsekvenser för samhället som föräldrarnas val kan innebära kan inte beräknas på ett invändningsfritt sätt. Däremot går det att uppskatta de ekonomiska konsekvenserna för sjukvården som införande av serummarkörsanalyser skulle medföra, oaktat de etiska problemställningarna. Det är också möjligt att beräkna hur man på det mest kostnadseffektiva sättet kan upptäcka foster med Downs syndrom.

I internationella jämförelser mellan alternativen erbjudande av serummarköranalys till samtliga gravida följt av fostervattenprov för de som visats ha hög risk, och erbjudande av fostervattenprov till enbart äldre gravida, har det visat sig att program med serummarkörer är säkrare och mer kostnadseffektivt [12]. En förutsättning är emellertid att mer än 50 procent av fostren med Downs syndrom upptäcks. En beräkning från England visar att kostnaden är cirka 300 000 kronor för att undvika att ett barn föds med Downs syndrom [14]. En litteraturöversikt omfattande åtta hälsoekonomiska studier konfirmerar i stort slutsatsen att användning av serummarkörer leder till lägre kostnader för att upptäcka ett fall med Downs syndrom [7]. En hälsoekonomisk beräkning baserad på data från ett danskt program i södra Jylland, visar att införande av ett allmänt erbjudande om trippeltest i hela Danmark totalt skulle ge en blygsam kostnadsökning men att kostnaden per påvisad missbildning inklusive Downs syndrom skulle sjunka från 720 000 danska kronor med dagens rutin till 330 000 danska kronor [4]. Motsvarande kostnadseffektanalyser har inte utförts i Sverige.

Kostnaden för de 7 000 fostervattenprov som idag årligen genomförs uppskattas till cirka 42 miljoner kronor.

De antaganden som kalkylen nedan grundar sig på är att mödravården får ökade kostnader eftersom det kommer att uppstå behov av information om undersökningen till samtliga gravida i den valda målgruppen. Denna extra tid beräknas till 15–30 minuter per gravid kvinna. Vidare antas att 80 procent accepterar erbjudandet om analys av serummarkörer samt att i genomsnitt 5 procent kommer att få positivt svar och genomgå fostervattenprov. Kostnaden för att analysera serummarkörer beräknas till 225 kronor.

Om endast de som på grund av högre ålder anses tillhöra riskgruppen samt oroliga gravida skulle erbjudas analys av serummarkörer rör det sig om cirka 14 500 kvinnor årligen. Tidsåtgång för information beräknas till 3 600–7 200 timmar. Om man antar att 80 procent skulle acceptera erbjudandet skulle det innebära cirka 11 600 analyser av serummarkörer årligen. Detta skulle motsvara en kostnad av 2,6 miljoner kronor. Merparten av de cirka 7 000 fostervattenprov som utförs årligen skulle kunna undvikas. Totalt skulle denna strategi innebära en betydande kostnadsbesparing, eftersom ett fostervattenprov kostar 5 000–7 000 kronor.

Ett erbjudande om analys av serummarkörer till samtliga gravida kvinnor skulle innebära en årlig informationskostnad för 22 500–45 000 timmar per år. Detta motsvarar 15–30 barnmorsketjänster, som i sin tur motsvarar en kostnad av cirka 4,5–9 miljoner kronor. Kostnaden för analysen skulle uppgå till 16,2 miljoner kronor per år. Jämfört med det screeningsförfarande som tillämpas i dagsläget skulle antalet fostervattenprov kunna halveras. Merkostnaden för serummarköranalys och extra informationsinsatser i samband med dessa skulle bli blygsam på grund av den höga andelen undvikbara fostervattenprov.

Till denna kalkyl tillkommer kostnader för koordination och omhändertagande av de kvinnor som fått falskt positiva eller falskt negativa besked, vilka är svåra att uppskatta. I kalkylen har det förutsatts att den ultraljudsundersökning som måste föregå serummarkörtestet kan ersätta den rutinmässiga ultraljudsundersökningen som görs vid 17–18 graviditetsveckor. Om detta inte är möjligt tillkommer betydande merkostnader eftersom en ultraljudsundersökning beräknas kosta minst 300 kronor.

Sjukvårdens struktur och organisation

En utbyggd användning av serummarkörer kräver utökade resurser till mödrahälsovården. Det gäller både för utbildning och mera tid för att informera gravida kvinnor vid deras första besök. För närvarande utförs analys av trippeltest (AFP, fritt b-hCG samt okonjugerat estriol) endast vid Karolinska sjukhuset. Andra laboratorier har idag tillräcklig kompetens för att utföra analyserna på ett adekvat sätt, men en utbyggd verksamhet skulle innebära en ökad volym vilket kan kräva investeringar i ny utrustning.

Om den ultraljudundersökning som måste föregå serummarkörtestet inte kan ersätta den rutinmässiga ultraljudsundersökningen vid 17–18 veckor behöver resurser för mer ultraljudspersonal och ultraljudsutrustning tillföras.

Etiska aspekter

Generella aspekter: En viktig förutsättning vid fosterdiagnostik för tidig upptäckt av Downs syndrom, oavsett vilken metod som används, är att berörda individers autonomi eller självbestämmande inte kränks. Det måste framgå att detta endast är ett erbjudande till kvinnan och hennes familj och inte ett önskemål från samhällets sida. För att garantera föräldrarna hög autonomi ställs stora krav på den information som ges i samband med att fosterdiagnostik erbjuds. Om föräldrarna skall ha möjlighet att göra ett självständigt val om att anta eller förkasta erbjudandet krävs kunskap om alternativen. För att möjligheten att avstå från fosterdiagnostik skall kunna vara realistiskt måste samhällets stöd till individer med funktionsnedsättning ges en hög prioritet.

Det finns en risk att de ökade möjligheterna att upptäcka fosterskador redan under graviditeten kan leda till att föräldrar som avstår från denna möjlighet känner skuld. Vidare kan personer med funktionsnedsättningar uppleva sin existens ifrågasatt om samhället tillåter och aktivt stödjer fosterdiagnostik av just deras skada.

Specifika aspekter vid screening med marköranalys i andra trimestern: I dag utförs prov på fostervatten tidigast vid 15 graviditetsveckor, eller senare. I avvaktan på provsvar från en serummarkörsanalys kan fostervattenprovet komma att senareläggas, vilket kan innebära att graviditeten hunnit bli mer påtaglig på ett såväl fysiskt, psykiskt som ett socialt plan. Det innebär också att tidsmarginalen för att ta ställning till att fortsätta eller avbryta graviditeten blir mer knapp.

Analys av AFP, som ingår i samtliga kombinationer av markörer som nyttjas vid serumanalys i andra trimestern, kommer också att medföra att man hittar andra missbildningar. Detta ställer ytterligare krav på information till de blivande föräldrarna.

När fostervattenprovet föregås av serummarköranalys ställs högre krav på informationen, eftersom den måste ges i flera steg. Det är i allmänhet svårt för föräldrarna att kunna överblicka eventuella konsekvenser i det sista steget innan provtagningen inleds. De ställningstaganden som provsvar kan leda till, kan upplevas som mycket påfrestande för föräldrarna. Vid serummarköranalys är cirka 5 procent av svaren falskt negativa. Det är därför viktigt att sjukvården kan ge ett adekvat stöd i dessa situationer.

Utbredning i Sverige

Allmän screening för Downs syndrom hos foster med hjälp av serummarkörer utförs för närvarande inte i Sverige. I varierande utsträckning förekommer dock att kvinnor erbjuds analys av serummarkörer, på flera platser i landet.

Pågående forskning

Det pågår inga utvärderingar av serummarköranalys i andra trimestern i Sverige. Däremot pågår en randomiserad studie där kvinnor i Stockholmsregionen samt i Malmö randomiseras antingen till, som tidigare, fostervattenprov vid 35 år eller äldre samt ultraljudsundersökning vecka 17–18, eller ultraljudsundersökning av nackuppkläring (NUPP) vid 12–13 veckor med fostervattenprov, om undersökningen i kombination med graviditetslängd och moderns ålder pekar på en förhöjd risk. Studien startade 1999 och beräknas pågå till 2002–2003. I USA pågår en randomiserad studie av ett integrerat test inkluderande NUPP, 1:a och 2:a trimesterns serummarköranalys.

En helt ny metod, som är under tidig utveckling, innebär att kromosomavvikelser kan spåras i moderns plasma. Denna metod skulle kunna ersätta fostervattensprov [8].

Sakkunnig

Jan Wahlström, Docent, Kvinnokliniken, Genetiska Avdelningen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Östra, Göteborg

Granskare

Connie Jörgensen, Docent, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, Lund

Margareta Sten Linder, Dr Klinisk kemi, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Synpunkter har dessutom inhämtats från

Viveka Alton, SBU, Stockholm

Ove Axelsson, Kvinnokliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

The-Hung Bui, Kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Kerstin Hagenfeldt, Kvinnokliniken Karolinska sjukhuset, Stockholm

Christian Munthe, Filosofiska institutionen, Universitetet, Göteborg

Sissel Saltvedt, Kvinnokliniken, Danderyds Sjukhus, Stockholm

Lil Valentin, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, Malmö

Referenser

1. Cuckle H. Screening for Down's syndrome. Statistical modelling is best tool for formulating screening policy. *BMJ* 2000;321(7263):763.
2. Epidemologiskt centrum, Socialstyrelsen. Preliminära siffror.
3. Hook EB, Lindsjö A. Down's Syndrom in live births by single year maternal age in a Swedish study: comparison from a New York State study. *Am J Hum Genet* 1978;30:19-27.
4. Kolbye A, Möller Pedersen K. Triplettest. En sammenfattende MTV og sundhedsekonomisk vurdering. Odense Universitet, Institut for Helsetjenesteforskning. 2000.
5. Nöhr-Jensen L, Christiansen C, Hyldgaard L, Woelke M, Strömkaer H. Triplettest til alle gravide? En Medicinsk Teknologi Vurdering. Aarhus Universitet 2000.
6. Penrose LS. The relative effect of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* 1933;27:219-24.
7. Petrou S, Henderson J, Roberts T, Martin M-A. Recent economic evaluations of antenatal screening: a systematic review and critique. *J Med Screen* 2000;7:59-73.
8. Poon LLM, Leung TN, Lau TK, Lo YMD. Prenatal detection of fetal Down's syndrom from maternal plasma. *Lancet* 2000;356:1819-20.
9. Salonen R, Kurki L, Lappalainen M. Experiences of mothers participating in maternal serum screening for Down's syndrome. *Eur J Hum Genet* 1996;4(2):113- 9.
10. Saltvedt S, Almström H. Fetal loss rate after second trimester amniocentesis at different gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(1):10-14.
11. SBU-rapport: Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm 1998.
12. Schackely P, McGuire A, Boyd PA, Dennis J, Fitchett M et al. An economic appraisal of alternative prenatal screening programmes for Down's syndrome. *J Public Health Med* 1993;15:175-84.
13. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Petersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;i:1287-93.
14. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *Health Technol Assessment* 1998;2.
15. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimester. *NEJM* 1999;341(7):461-67.