

Ultralydscreening af gravide i henhold til Sundhedsstyrelsens retningslinjer

Ann Tabor

U-kursus i klinisk genetik 2009

Undersøgelse for kromosomsygdomme

Diagnostik

moderkageprøve
fostervandsprøve
fosterblodprøve

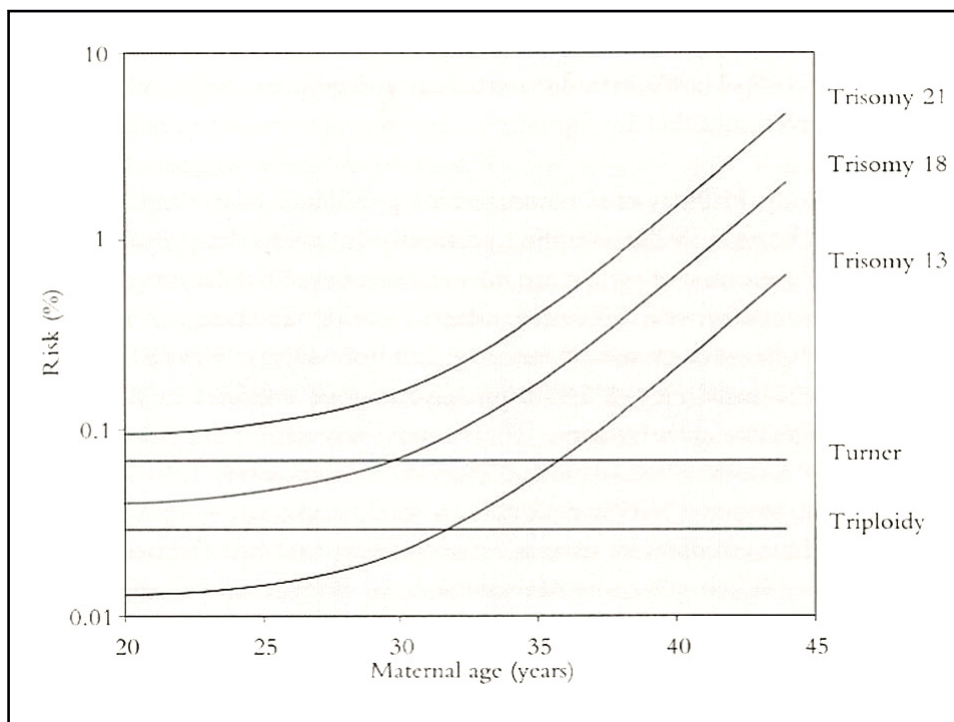
Risikovurdering

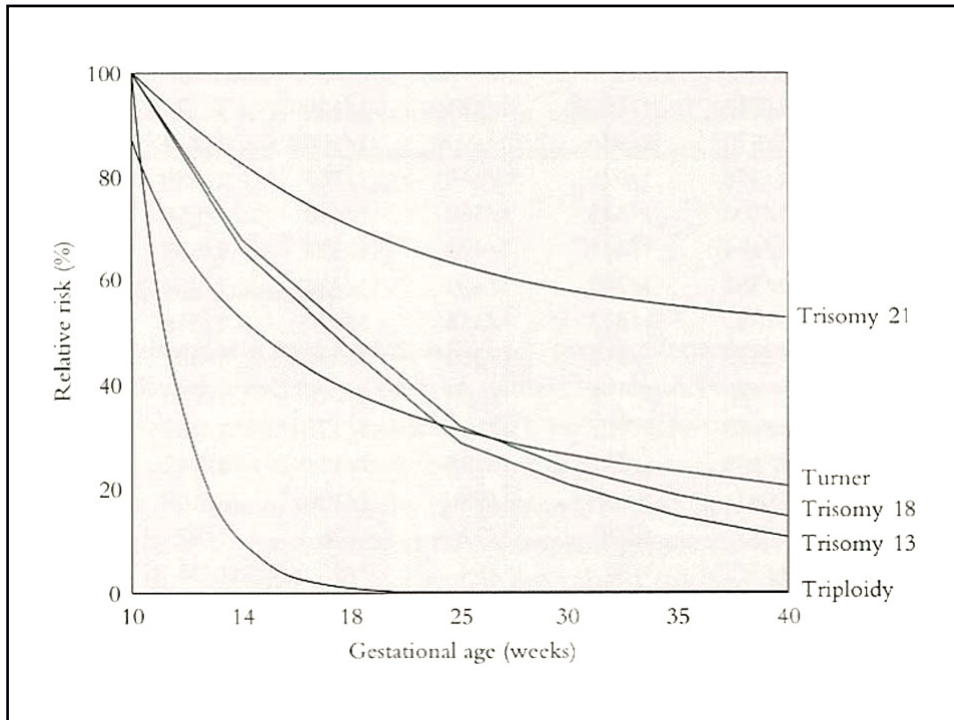
biokemiske undersøgelser
ultralydundersøgelser

Tidligere tilbud om prænatal diagnostik

- ≥ 35 år moderkageprøve
 fostervandsprøve
- < 35 år intet tilbud

Sundhedsstyrelsen 1994

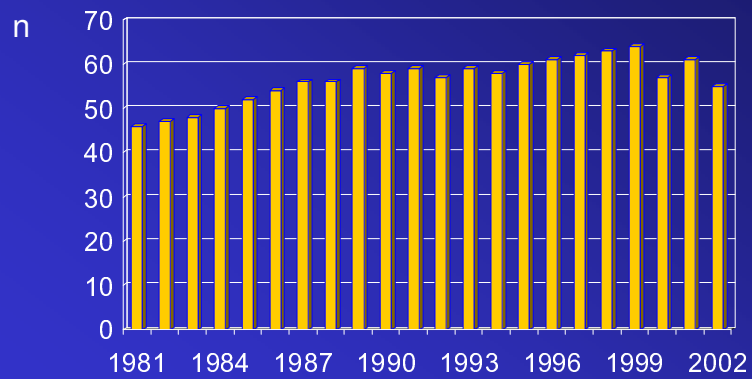




Hvad var problemet ?

- Detektionsraten ikke høj nok

Nyfødte med Downs syndrom



Hvad var problemet ?

- Detektionsraten ikke høj nok
- Andelen der fik tilbud om invasiv undersøgelse var for høj

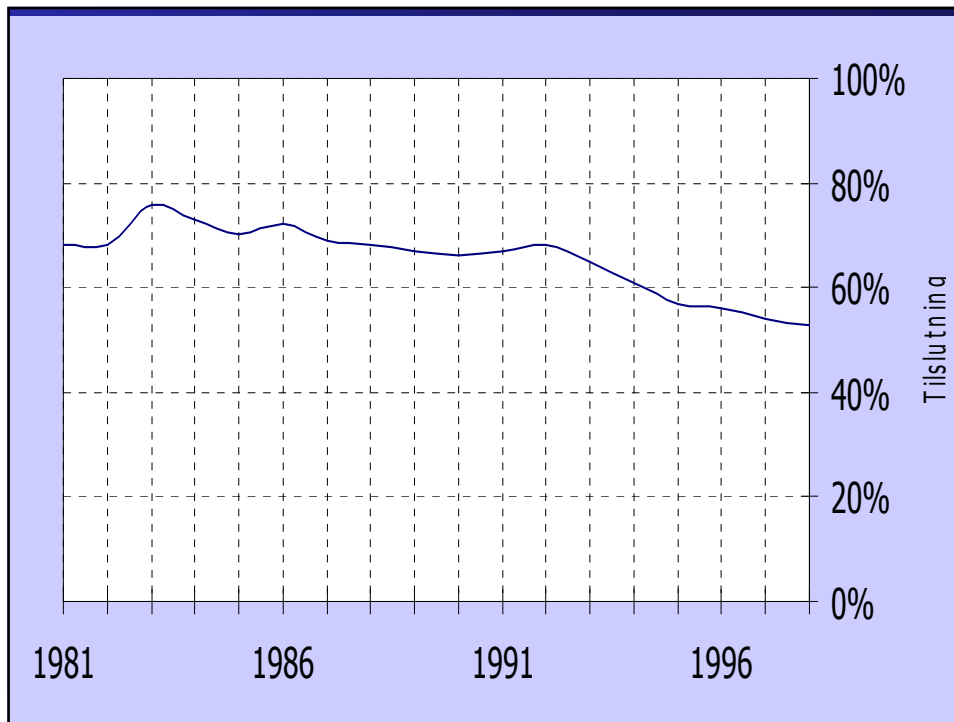
Tab af raske fostre

	Fostertab (%)	Uge
Fostervandsprøve	1,0	16
Moderkageprøve	1,0	11

Svartid 2 – 3 uger

Hvad var problemet ?

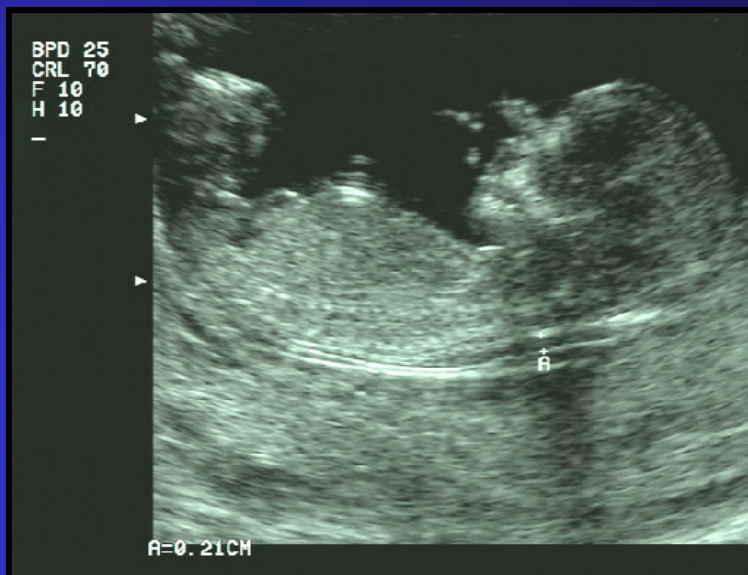
- Detektionsraten ikke høj nok
- Andelen der fik tilbud om invasiv undersøgelse var for høj
- Mange gravide kvinder ønskede ikke en invasiv undersøgelse

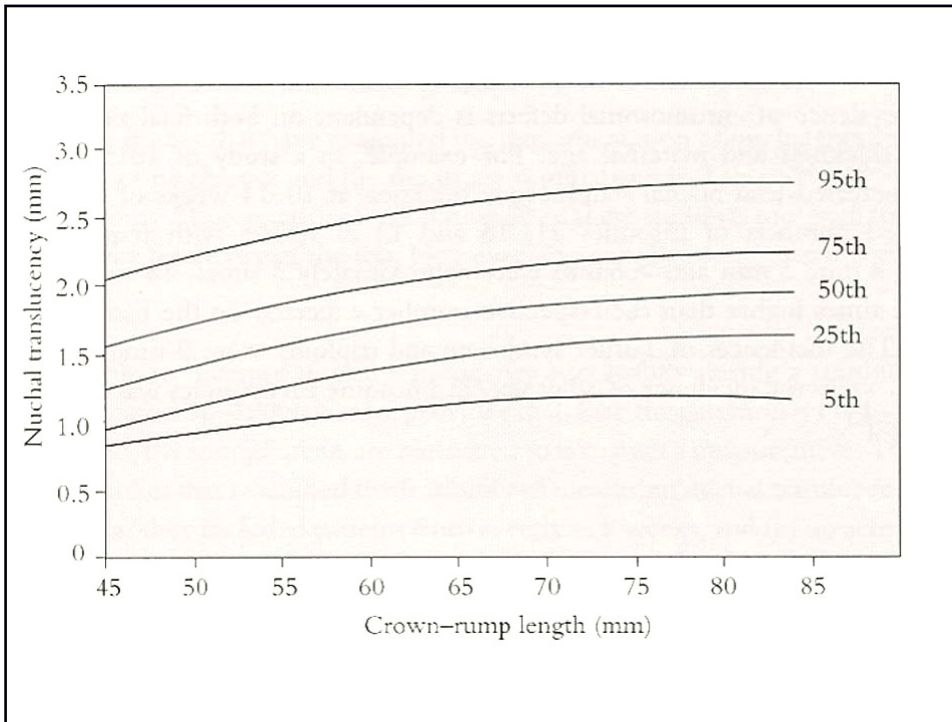


Nye screeningsmuligheder i 1. trimester

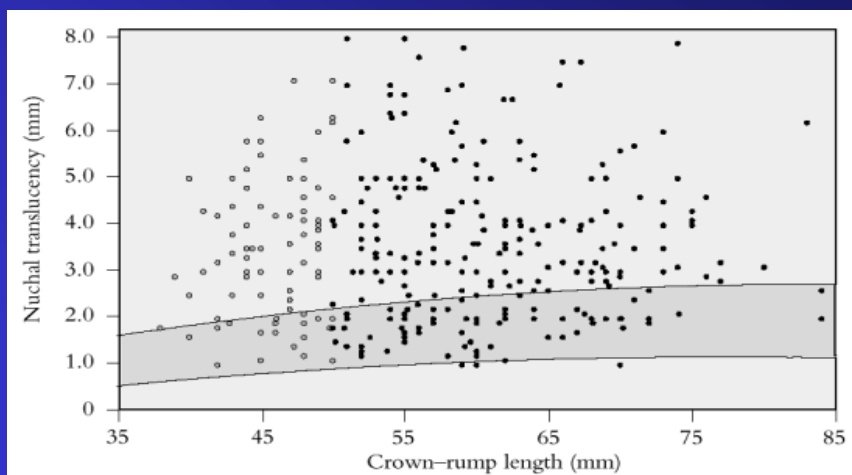
Nakkefoldsskanning	11 – 13 uger
Double test	9 – 13 uger
Kombineret test	11 – 13 uger

Nuchal translucency





**Fetal Medicine Foundation
> 100.000 gravide**



Snijders et al, Lancet 1998

Screening med NT fixed cut-off

	<u>N</u>	<u>Cut-off</u>	<u>DR</u>	<u>FPR</u>
Pandya '95	1763	>2,5mm	75 %	3,6 %
Szabo '95	3380	>3,0mm	90 %	1,6 %
Taipale '97	10010	>3,0mm	54 %	0,8%
Pajkrt '98	1547	>3,0mm	70 %	2,2 %
chuchter '01	9342	>2,5mm	58 %	2,1 %
isenberg '02	6234	>3,0mm	62 %	2,8 %

Likelihood ratio (LR)

$$LR = \frac{\text{sensitivitet}}{\text{falsk-positiv rate}}$$

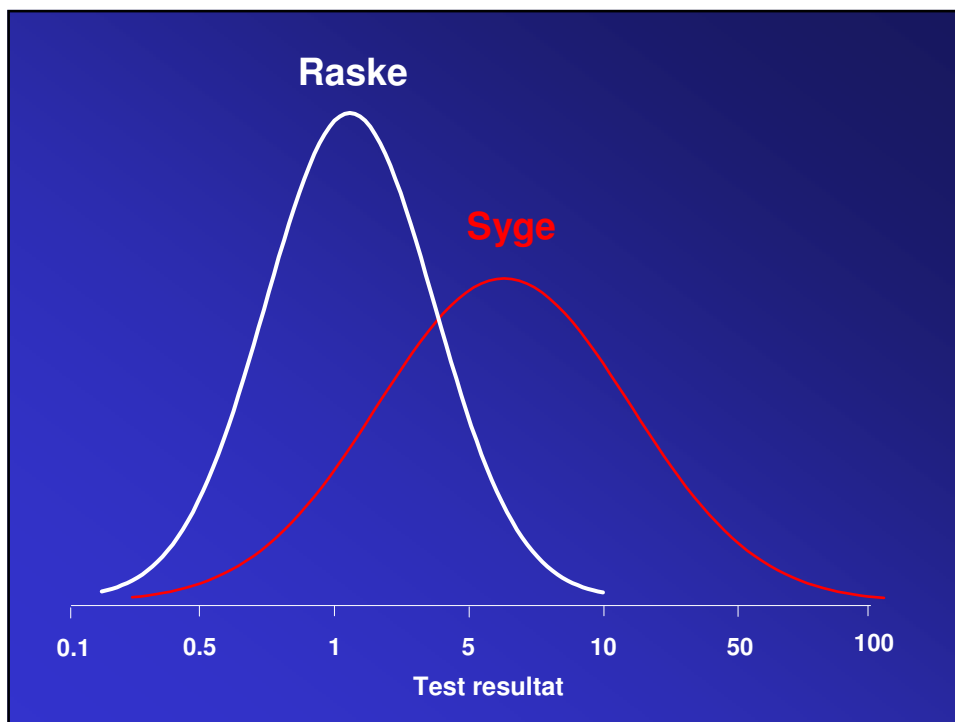
Sandsynlighed for med et givet testresultat at være syg i forhold til at være rask

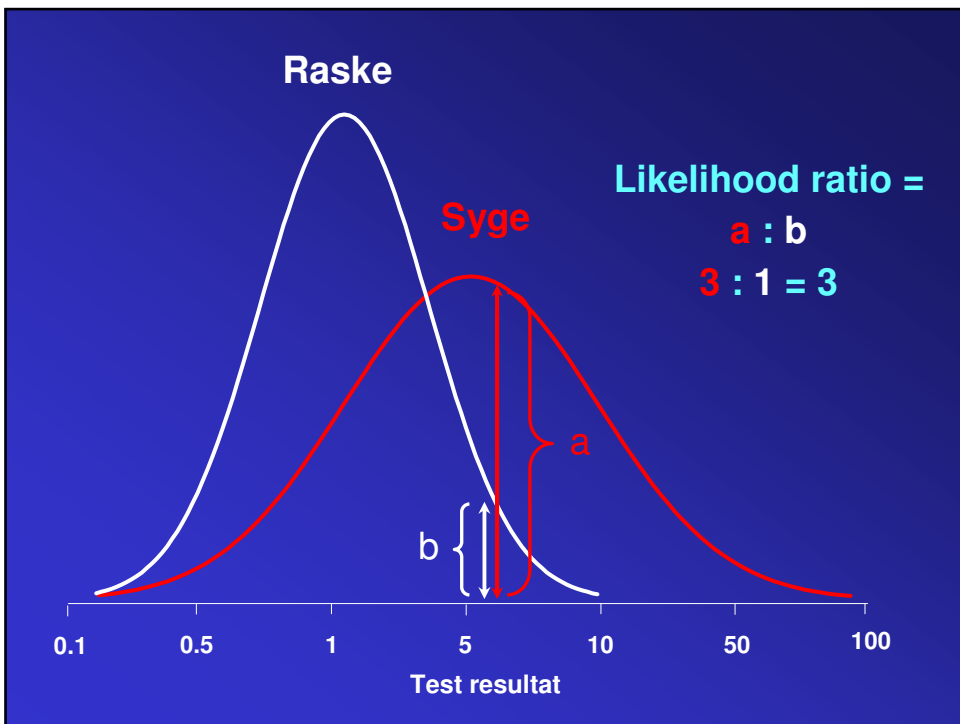
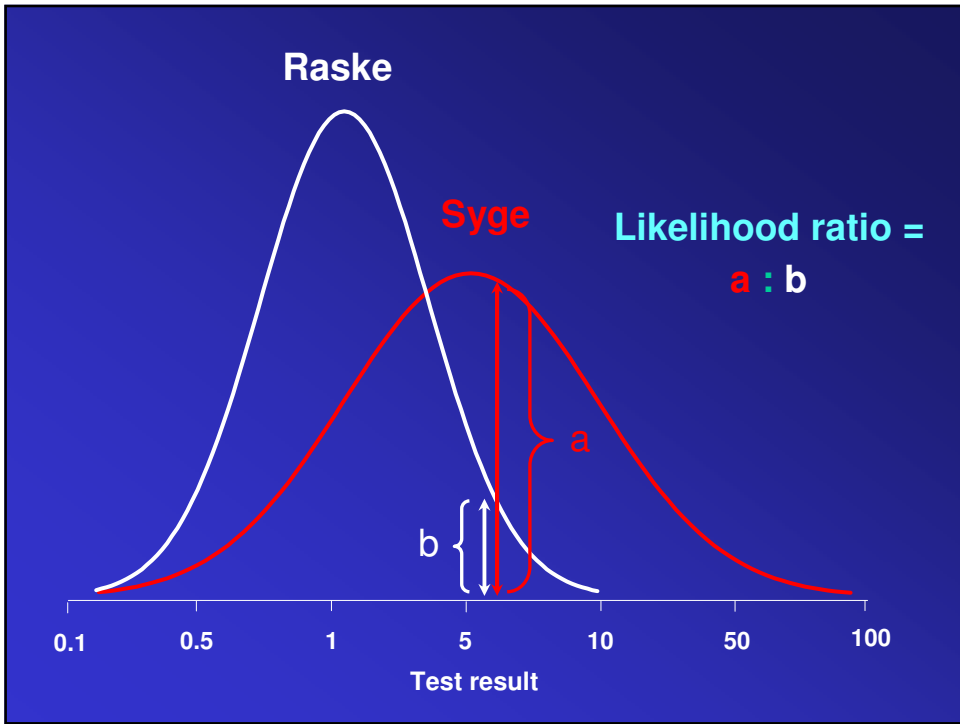
Likelihood ratio (LR)

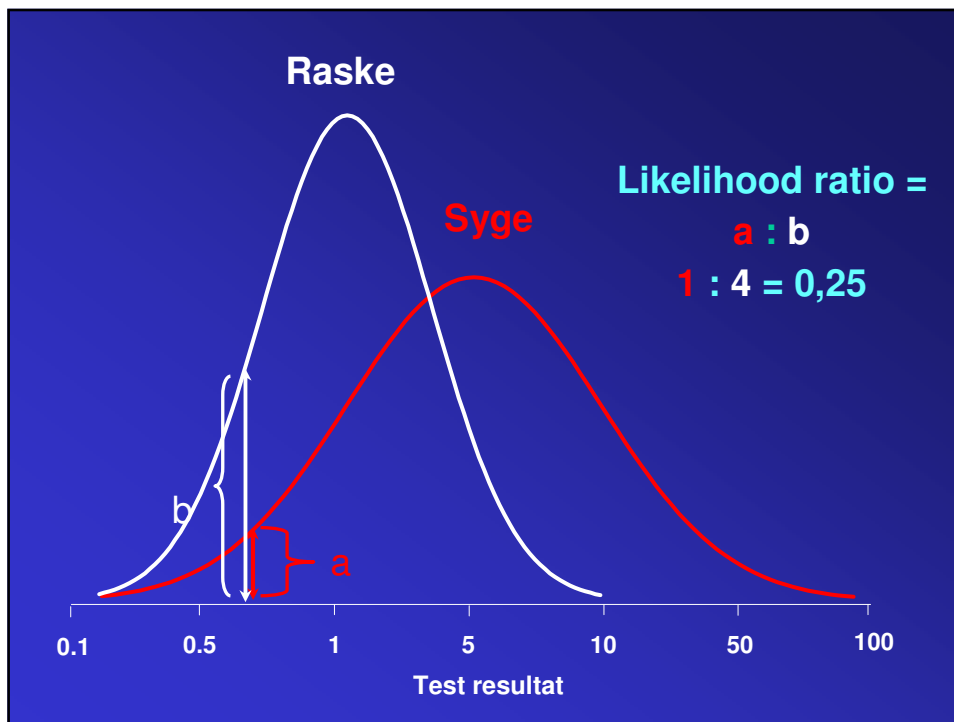
$$\text{LR} = \frac{\text{sensitivitet}}{\text{falsk-positiv rate}}$$

Sandsynlighed for med et givet testresultat
at være syg i forhold til at være rask

$$\text{pretest odds} \times \text{LR} = \text{posttest odds}$$







Anvendelse af LR

1. aldersrisiko omregnes til pretest odds
2. pretest odds (alder) \times LR (NT) = posttest odds

Anvendelse af LR

1. alders - baseret risiko udtrykkes som pretest odds

EX. 36 år. Risiko 1 : 262

2. pretest odds (alder) \times LR (NT) = posttest odds

EX. NT 1,0 mm i uge 12 giver en LR på 0,2

$1 : 262 \times 0,2 = 1 : 1310$

Anvendelse af LR

1. alders - baseret risiko udtrykkes som pretest odds

EX. 36 år. Risiko 1 : 262

2. pretest odds (alder) \times LR (NT) = posttest odds

EX. NT 4,0 mm i uge 12 giver en LR på 6,1

$1 : 262 \times 6,1 = 1 : 40$

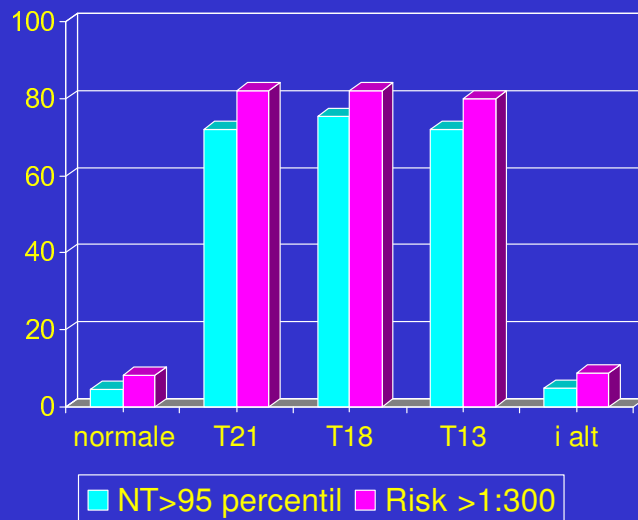
Anvendelse af LR

1. aldersrisiko omregnes til pretest odds
2. pretest odds (alder) \times LR (NT) = posttest odds
3. pretest odds (alder+NT) \times LR (PAPP-A og HCG)
= posttest odds
4. osv.

Screening med kombineret NT og maternel alder (1:300)

	<u>N</u>	<u>DR</u>	<u>FPR</u>
Snijders '98	95 476	82 %	8,3 %
Thilaganat '99	9 753	81 %	7,8 %
Gasiorek '01	21 475	88 %	13,0%
Zoppi ' 01	10 001	91 %	8,9 %
Prefumo '02	11 820	81 %	4,8 %
Wøjdemann '05	9 236	81 %	2,1 %

Prospektiv screening



Screening for andre kromosomanomalier

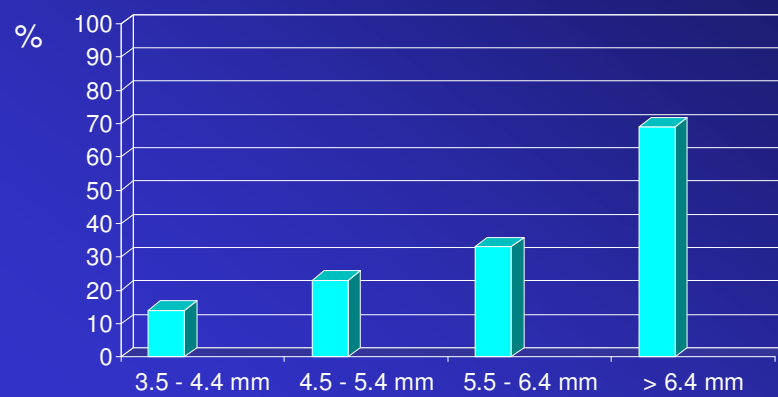
	N	DR (%)
Trisomi 18	119	75
Trisomi 13	46	71
Turner	54	87
Triploidi	32	59
Andre	74	55

Incidens af kromosomanomalier

<u>NT</u>	<u>n</u>	<u>Kromosomanomali</u>
< 3,5 mm	95086	315 (0,33%)
3,5 - 4,4 mm	568	120 (21,1%)
4,5 - 5,4 mm	207	69 (33,3%)
5,5 - 6,4 mm	97	49 (56,5%)
> 6,4 mm	166	107 (64,5%)

Snijders et al 1998

Abnormt udfald efter øget NT - normal karyotype

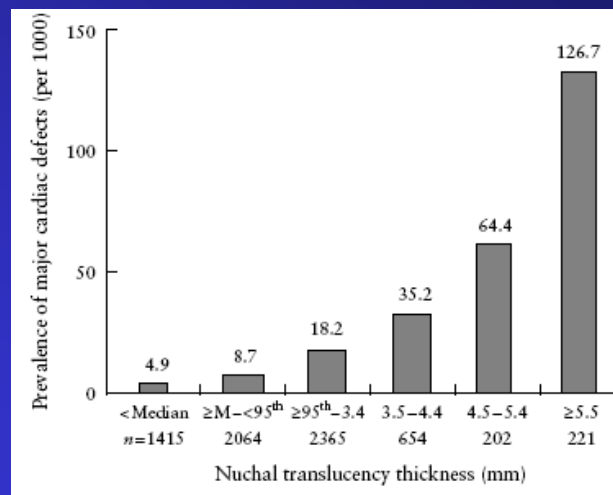


Souka et al 2001

Hvilke anomalier ?

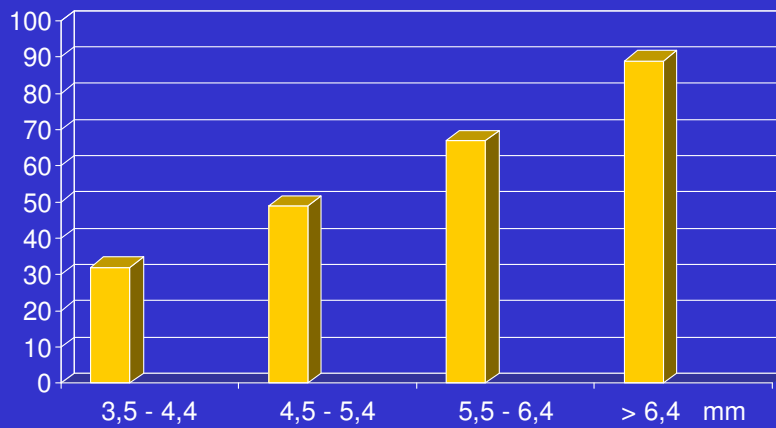
- Hjertefejl
- Diafragmahernie NT øget hos 40%
- Omfalocoele NT øget hos 40%
- Skeletdysplasi
- Genetiske syndromer

Svære hjertemisdannelser blandt euploide fostre



Atzei et al 2005

'Total' risiko for abnormt udfald



Souka et al 2001

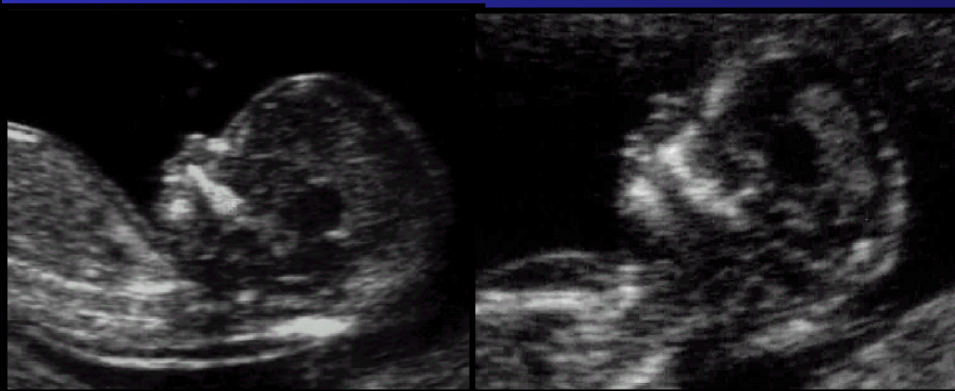
Udfald hos kromosomt normale fostre efter tyk NT (n=182)

Nuchal translucency	Fetal death %	Major fetal abnormalities %	Alive and healthy %
3.5-4.4 mm	5 (5.3)	8 (8.5)	81 (86.2)
4.5-5.4 mm	10 (25)	7 (17.5)	27 (67.5)
5.5-6.4 mm	7 (36.8)	4 (21)	12 (63.2)
> 6.5 mm	28 (82.3)	15 (44.1)	5 (14.7)

Chiriac et al 2007

Andre sonografiske markører

næseben ?





Næseben

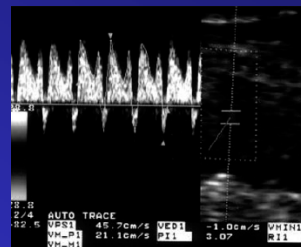
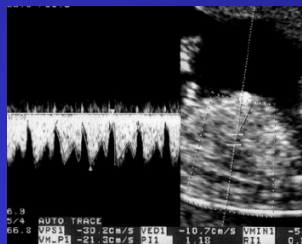


	n	Detektions rate (%)	Falsk positiv rate (%)
Næseben	15.822	69	1,4
Næseben + Nakkefoldsskanning + Double test	100 T21 400 kontroller	97 91	5 0,5

Cicero 2003, 2004

Andre sonografiske markører

Ductus venosus flow

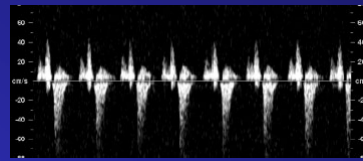
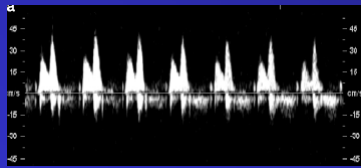


70% af T21 / 5% normale

Borrell et al 2005

Andre sonografiske markører

Tricuspidal insufficiens

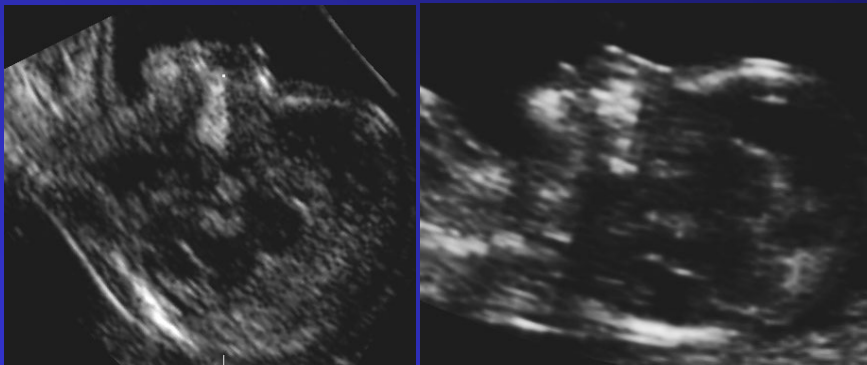


65% T21 / 8% normale

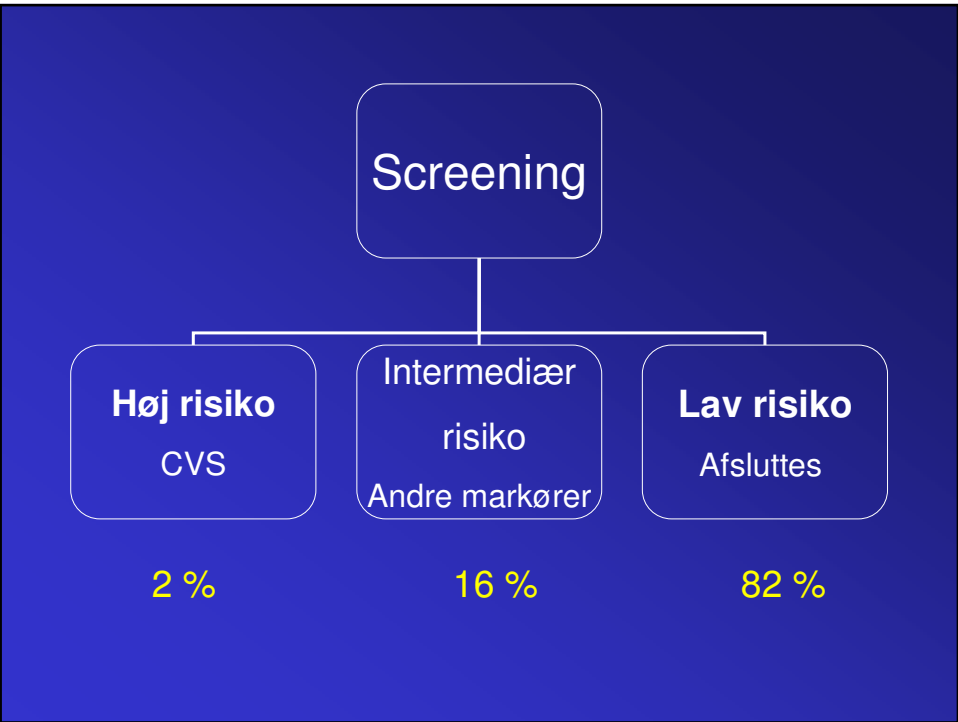
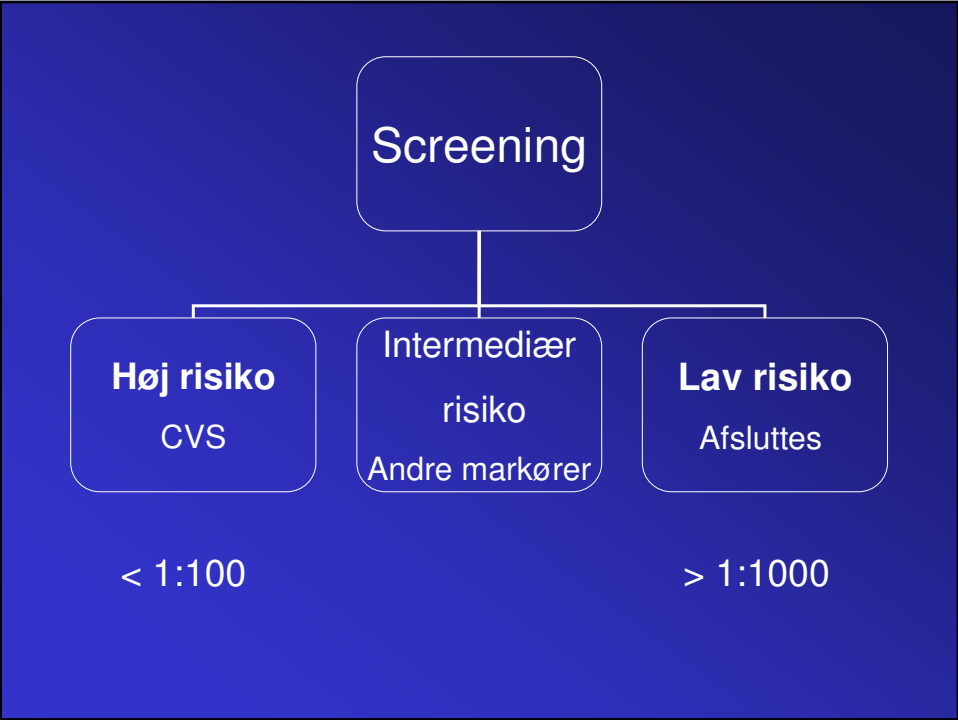
Falcon et al 2006

Andre sonografiske markører

Frontomaxillary angle



Borenstein et al 2007

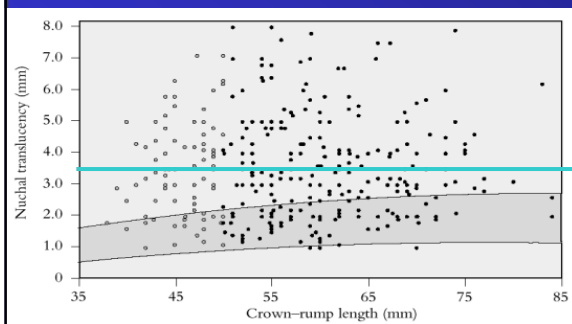


Opfølgning efter abnorm 1. trimester screening (UL)

Tyk nakkefold

NT > 95 percentil hjerteskaning 21 uger

NT > 99 percentil hjerteskaning i 14 + 21 uger



Prænatal diagnostik i dag

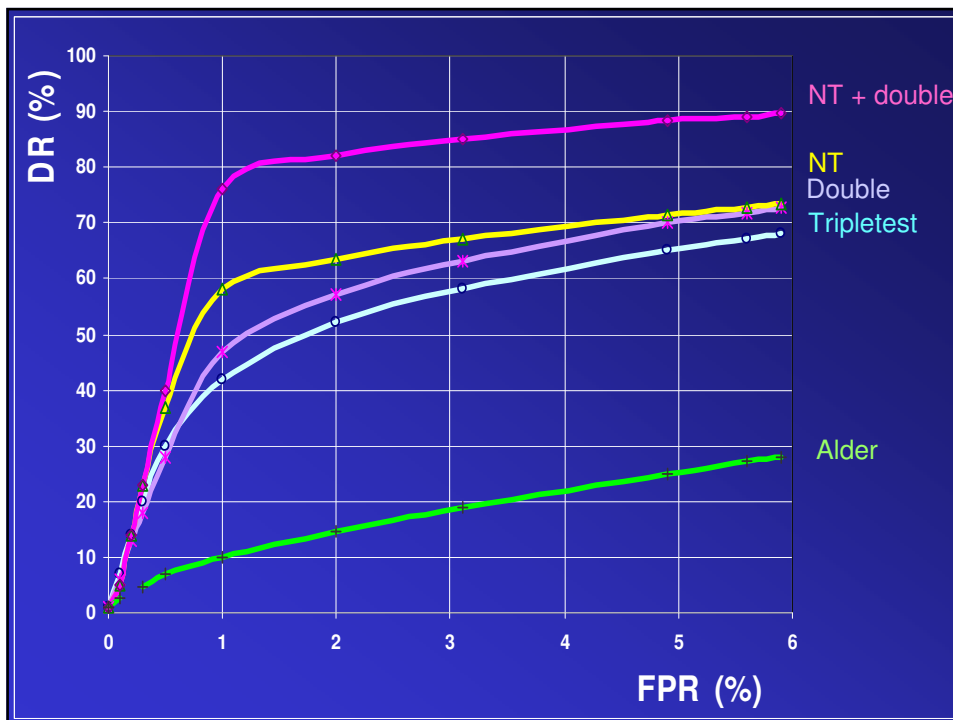


Risikovurdering til alle

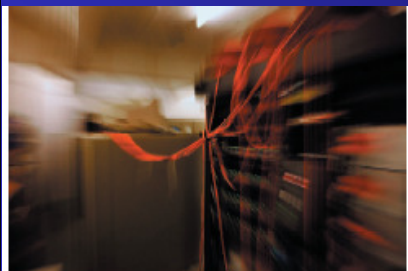
RETNINGSLINJER FOR
FOSTERDIAGNOSTIK

- prænatal information, risikovurdering,
rådgivning og diagnostik

2004



Prænatal diagnostik i dag



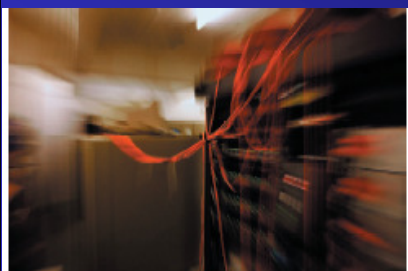
RETNINGSLINJER FOR
FOSTERDIAGNOSTIK
- prænatal information, risikovurdering,
rådgivning og diagnostik

2004

Risikovurdering til alle

Information

Prænatal diagnostik i dag



RETNINGSLINJER FOR
FOSTERDIAGNOSTIK
- prænatal information, risikovurdering,
rådgivning og diagnostik

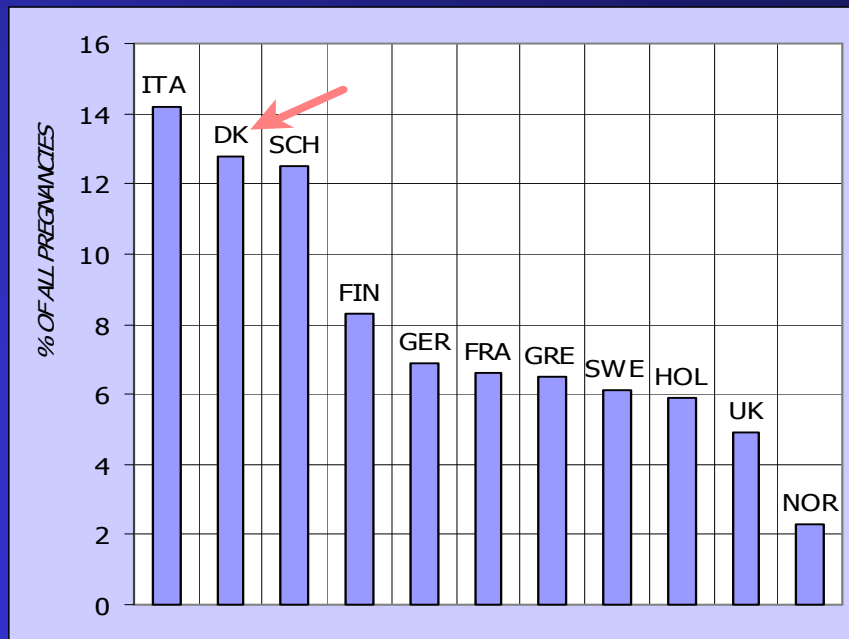
2004

Risikovurdering til alle

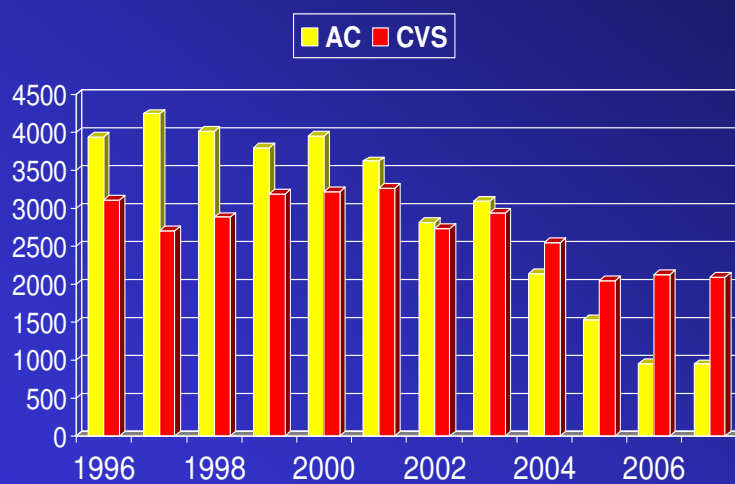
Information

Reduceret antal
invasive prøver

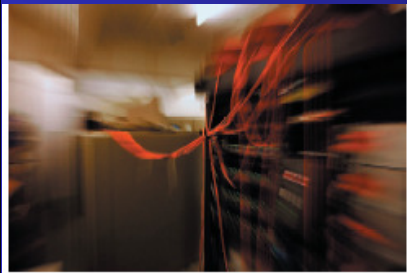
Hyppighed af invasive undersøgelser 2000



Invasive undersøgelser i Danmark



Prænatal diagnostik i dag



RETNINGSLINJER FOR
FOSTERDIAGNOSTIK
- prænatal information, risikovurdering,
rådgivning og diagnostik

2004

Risikovurdering til alle

Information

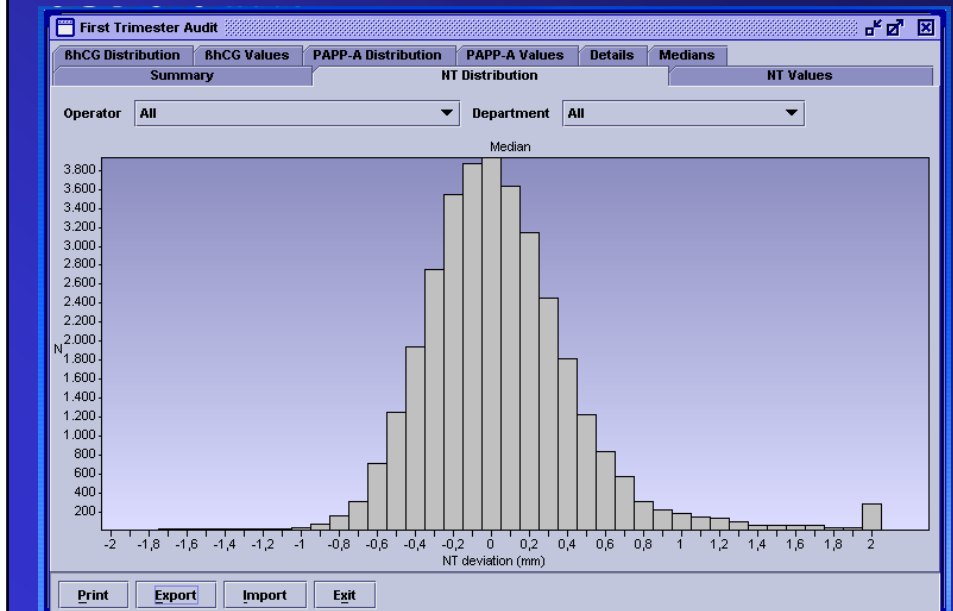
Reduceret antal
invasive prøver

Kvalitetssikring

Nakkefoldsmåling

- Teoretisk kursus
- Tentamen
- Ultralydbilleder godkendes af FMF
- Licens
- Årlig fornyelse

NT fordeling for 33 022 gravide (RH)



Automatisk NT måling

- Patenteret i London
- Automatisk opdatering af NT-mål
- (Kun mål ved korrekt position)

Implementering af 1. trimester risikoberegning i Danmark

Hvordan kommunikeres risikoen?

Første Trimester Ultralydskanning

Foster hjerte aktivitet ja

CRL 82,0 mm 

Nakkefold(NF) 1,8 mm

BPD 26,0 mm 

Næseben Ja, stregformet.

Biokemi

Prøve taget 30-03-05

1. Trimester risiko for Trisomi 21

Moderens alder 39 år

Baggrunds risiko for trisomi 21 1: 66

Justeret risiko for trisomi 21 1: 132

Maternelle undersøgelse

Frit β hCG 61,0 IU/l, 1,470 MoM

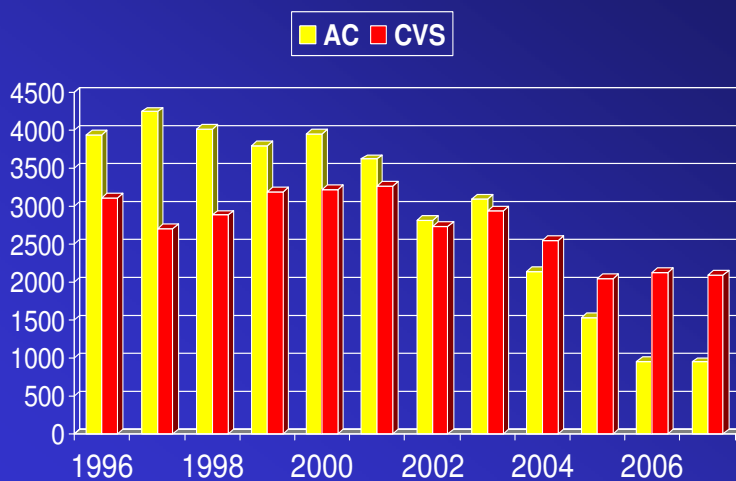
PAPP-A 0,610 IU/l, 0,460 MoM

ENDELIGT SVAR :

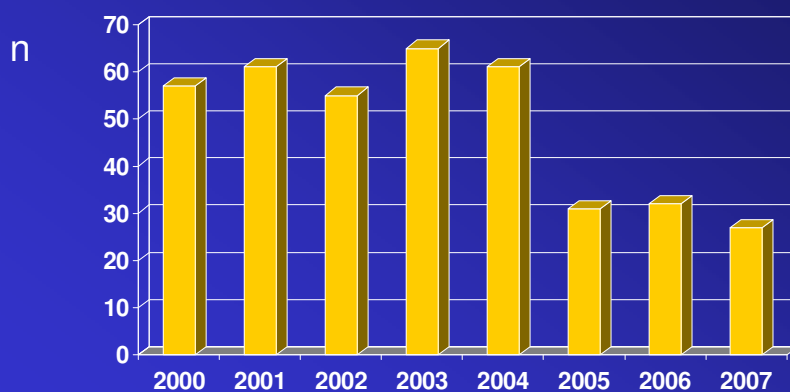
Konklusion :

Da risikoen for Down syndrom er STØRRE end 1 : 300 er der informeret om muligheden for moderkageprøve eller fostervandsprøve.

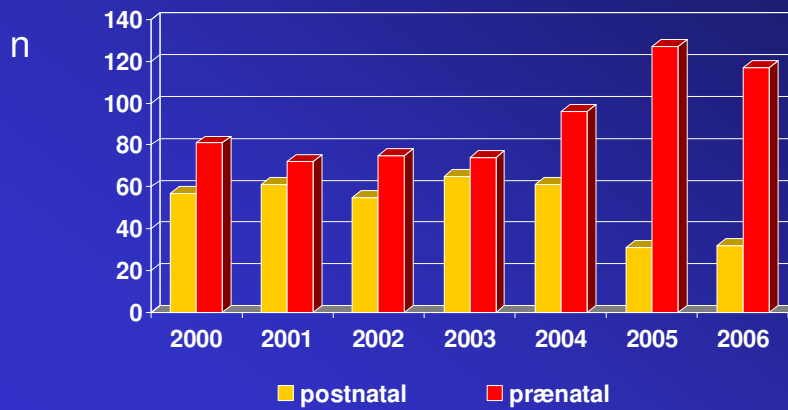
Invasive undersøgelser i Danmark



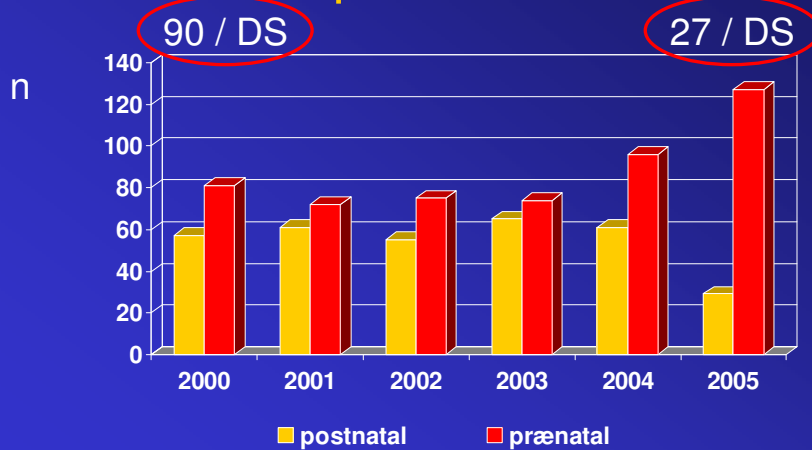
Nyfødte med Downs syndrom



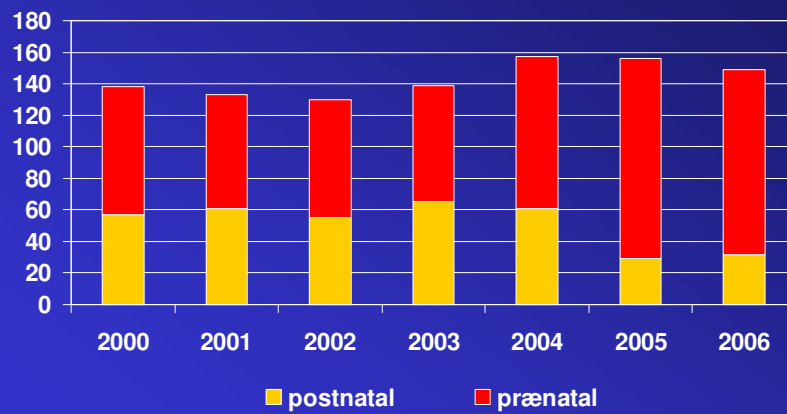
Downs syndrom påvist præ- og postnatalt



Downs syndrom påvist præ- og postnatalt



Downs syndrom påvist præ- og postnatalt



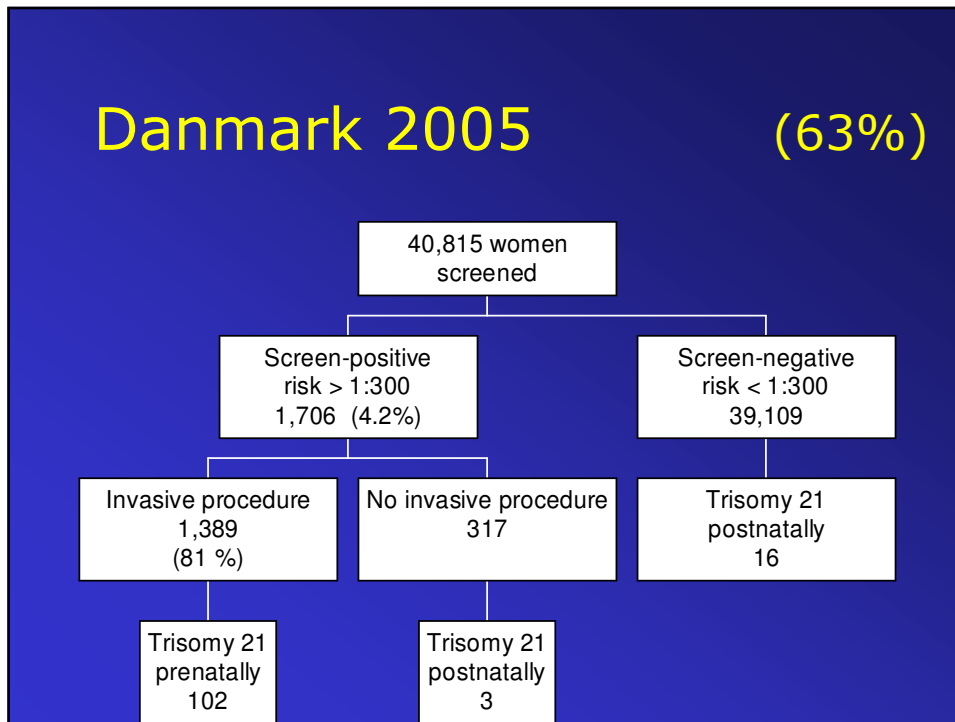
Hvordan skal screenings performance beregnes?



2005

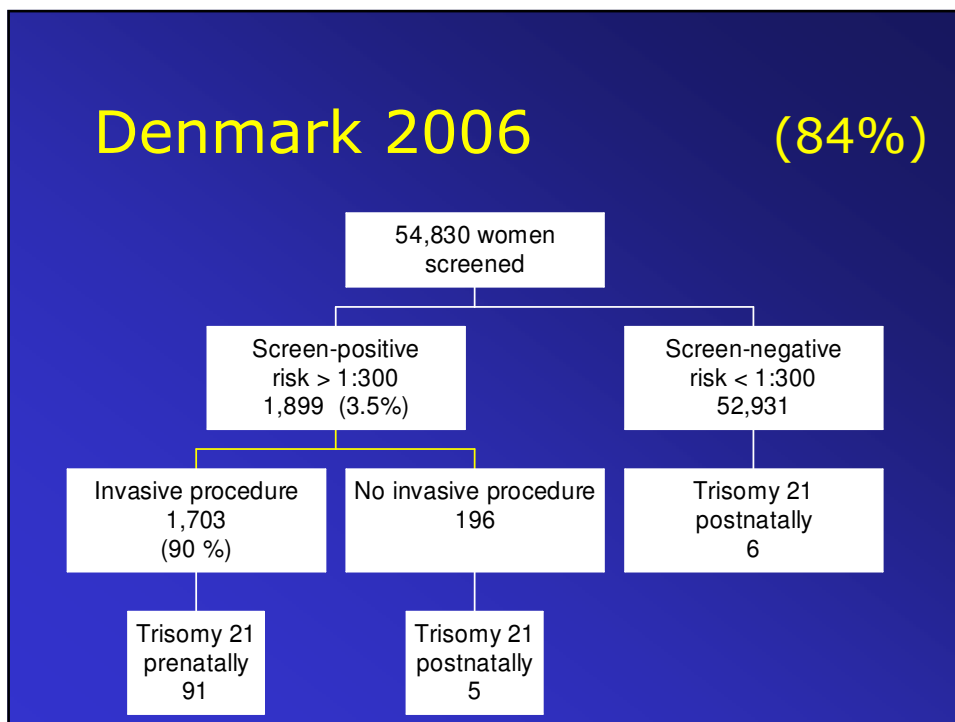
Danmark 2005

(63%)



Danmark 2006

(84%)



Performance

- Detektions rate

Mål: 90 %

Opnået: 87 % (79 – 92%)

94 % (88 – 98%)

Performance

- Detektionsrate

Mål: 90 %

Opnået: 87 % / 94 %

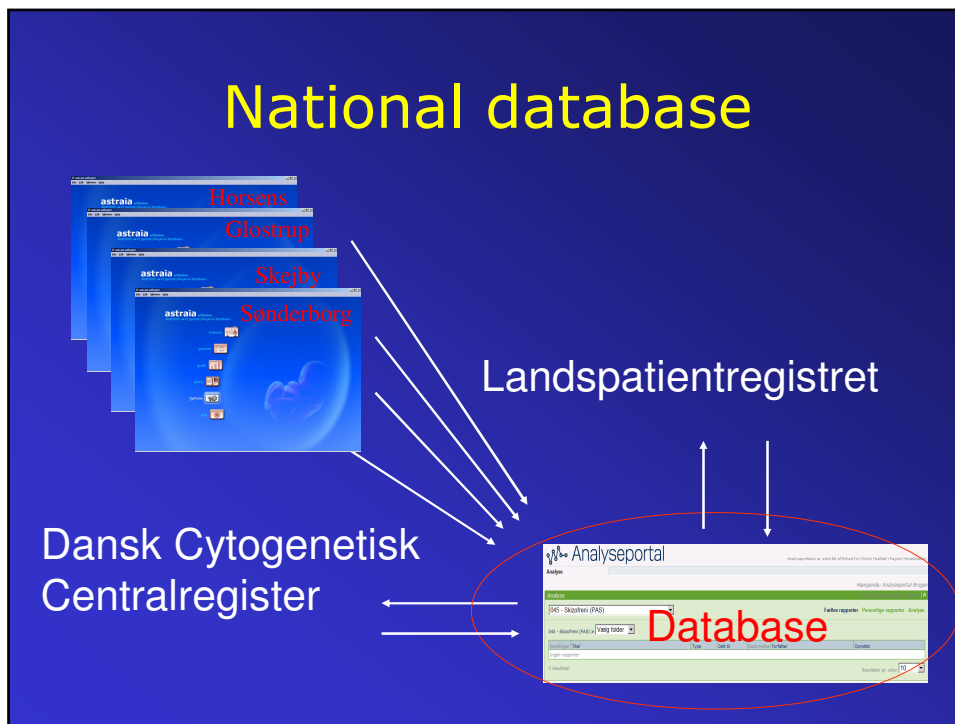
- Falsk-positiv rate

Mål: 5 %

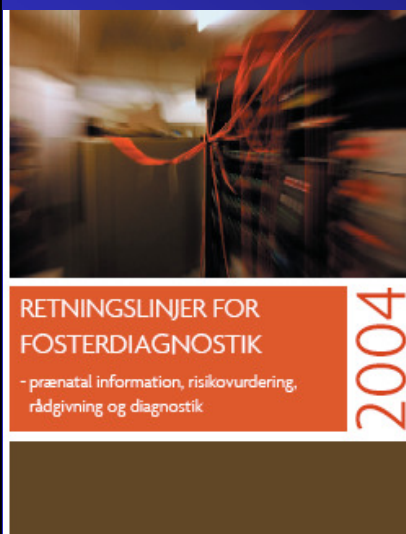
Opnået: 4,2 % / 3,5 %

Range: 2,0 – 6,0 %

National database



Prænatal diagnostik i dag



Risikovurdering til alle
Information

Reduceret antal
invasive prøver

Kvalitetssikring

Misdannelsesskanning



1. trimester screening og gemelli

NT-skanning fosterspecifik

Biokemiske us. graviditetsspecifikke

Beregnet screeningsperformance

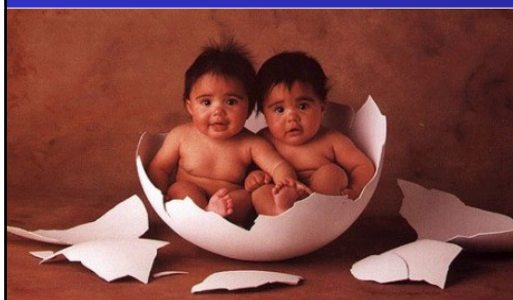
Detektionsrate ved 5% falsk-positiv rate

	NT (%)	NT + biokemi (%)
Singleton	73	85
MC gemelli	73	84
DC gemelli	68	70

Wald 2003

Screening ved gemelli

Nakkefoldsskanning fordi:
højeste detektionsrate
laveste falsk-positive rate
identificerer det afficerede foster



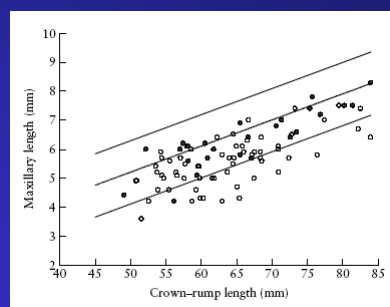
Screening for andre kromosomanomalier

	N	NT>95 percentil	DR (%)
Trisomi 18	119	89	75
Trisomi 13	46	33	71
Turner	54	47	87
Triploidi	32	19	59
Andre	74	41	55

Andre sonografiske markører



Maksilllængde



Signifikant korreleret
med NT

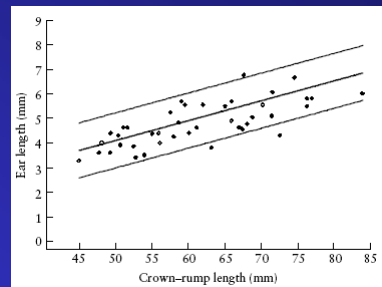
Cicero et al 2004

Andre sonografiske markører



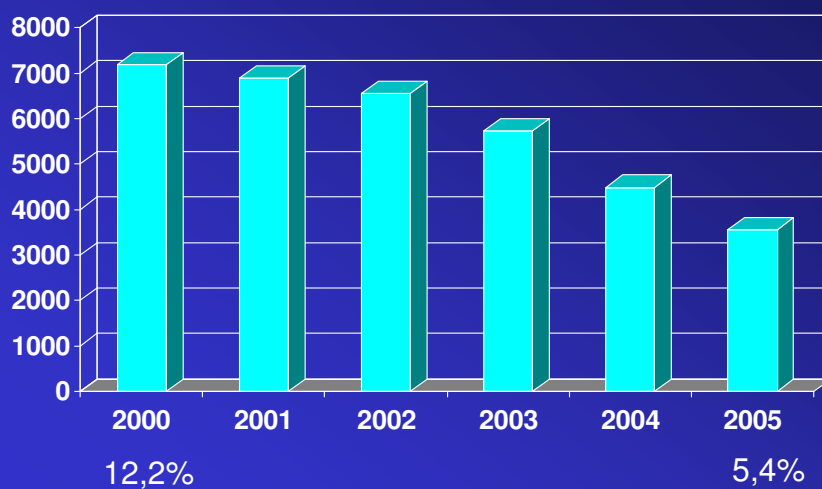
Afvigelsen for lille

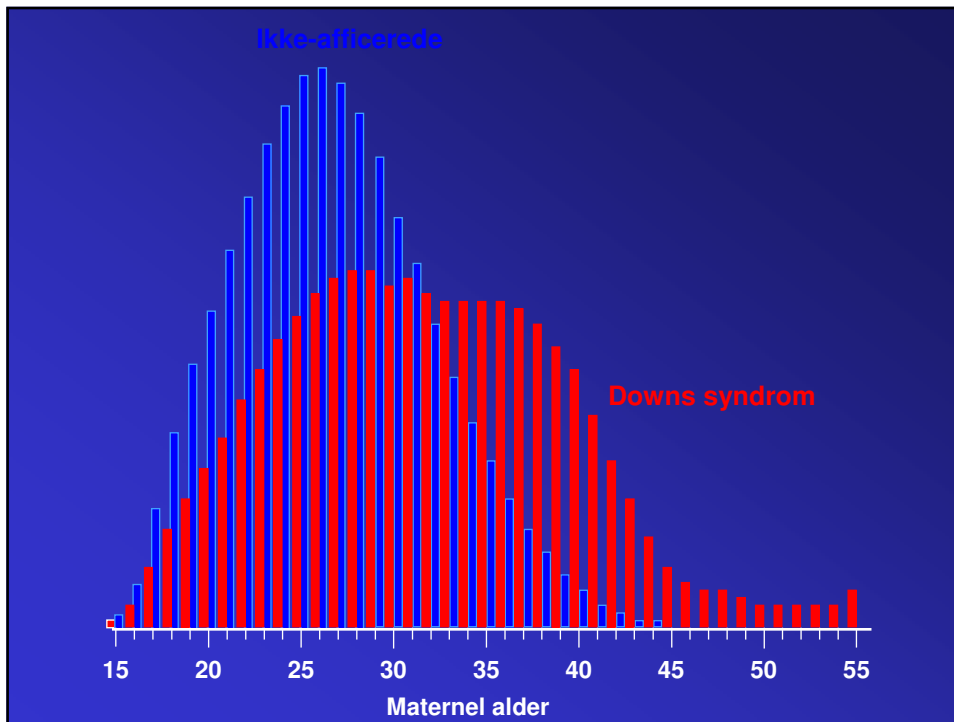
Ørelængde



Sacchini et al 2003

Invasive undersøgelser i Danmark





Udfald efter meget tyk NT (n= 276)

NT (mm)	Chromosomal anomalies	TOP/IUD w. normal karyotype	Structural & genetic anomalies	Anomalies detected after birth	Total adverse outcome	Alive and well	n
5.0-5.9	48 (52)	4 (5)	8 (9)	3 (3)	63 (69)	28 (31)	91
6.0-6.9	34 (72)	4 (9)	2 (4)	1 (2)	42 (87)	6 (13)	48
7.0-7.9	22 (58)	9 (24)	3 (8)	0 (0)	34 (90)	4 (10)	38
> 8.0	60 (61)	28 (28)	5 (5)	1 (1)	95 (95)	5 (5)	99

Timmermann et al 2007

Kvalitetssikring

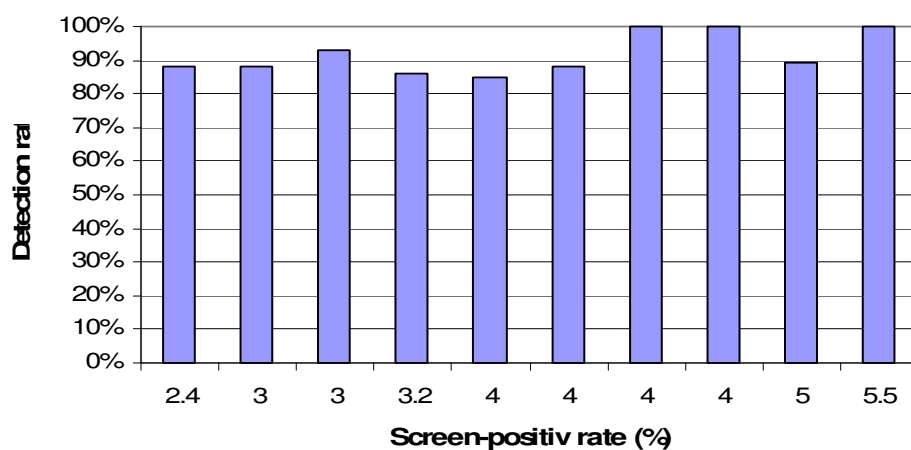
Audit: ultralydundersøgelser
biokemiske undersøgelser

National database

screeningsundersøgelser
diagnostiske undersøgelser

Screeningens kvalitet

n = 13 14 12 15 15 14 10 5 14 10



Hvordan skal screenings performance beregnes?

screening



2005



Hvordan skal screenings performance beregnes?

screening

2005

nyfødte

