

# Az Integrált-teszt összehasonlítása a jelenlegi terhesgondozás gyakorlatával

**Skriba Eszter** /Állami Egészségügyi Központ/

**Merhala Zoltán**

**Timmermann Gábor** /SE.II. Női Klinika/

*Magzati Diagnosztikai Központ*

# Jelenlegi helyzet

- ▶ NT-mérés /11+0 - 13+6. terhességi hét/
- ▶ AFP-vizsgálat /16.terhességi hét/

Kóros AFP-érték, terhelő anamnézis ill. UH-eltérés esetén, valamint

- ▶ 35 év feletti gravidáknak kromoszóma-vizsgálat.

# Jelen elavult koncepció eredményei 1

/VRONY 2005/

- ▶ Kiszűrt Down-sy-s magzatok száma: 65
- ▶ Nem kiszűrt Down-sy-s magzatok: 87
- ▶ Összes: 152
- ▶ *DETECTIÓS RÁTA:  $65/152 = 42,8\%$*
  
- ▶ Elvégzett kromoszóma-vizsgálatok száma: 15000
- ▶ Összes elveszülés: kb. 100000
- ▶ FPR:  $15000/100000 = 15\%$

# Jelen elavult koncepció eredményei 2

/VRONY 2006/

- ▶ Kiszűrt Down-sy-s magzatok száma: 60
- ▶ Nem kiszűrt Down-sy-s magzatok: 66
- ▶ Összes: 126
- ▶ *DETECTIÓS RÁTA:  $56/119 = 47,6\%$*
- ▶ Elvégzett kromoszóma-vizsgálatok száma: 15000
- ▶ Összes élveszülés: kb. 100000
- ▶ FPR:  $15000/100000 = 15\%$

# Jelen elavult koncepció eredményei 3

/VRONY 2006/

Down-sy magzatok 39- 43 %-a 35 év feletti életkorú anyák eseteiben detektálható.

Vagyis kb. 60%-uk 35 év alatti anyától származik.

35 év felett az esetek 72%-át,

35 év alatt az esetek 35%-át szűrjük ki.

# Az Integrált-teszt és a jelen koncepció összehasonlítása

/2005/

- ▶ 100.000 élveszülésből 12.000 anyja 35 év feletti
- ▶ UH és AFP eltérések
- ▶ Összesen kb. 10-15.000 GAC, CVS /év
- ▶ Vetélési kockázat: 1%
- ▶ Összesen kb. **100-150 vetélés/év**
- ▶ Kiszűrt Down-sy-s magzat: 65
- ▶ Kb.2-3 egészséges magzat vetél el azért, hogy 1 Down-sy-s magzatot kiszűrjünk.
- ▶ Az alább bemutatott tesztek szenzitivitása 5%-os FPR mellett érvényes.
- ▶ Vagyis 100.000 élveszülés esetén 5000 GAC, CVS történik.
- ▶ **Kb.50 vetélés/év**
- ▶ Kiszűrt Down-sy magzat: **142**
- ▶ 1 egészséges magzat elhalása 2-3 Down-sy-s magzat kiszűrése során.

# Lehetőségek

- ▶ Tripla-teszt: AFP, B-hCG, uE3 a 16.terhességi héten
- ▶ Quartett-teszt:AFP, B-hCG, uE3, Inhibin-A /16.hét/
- ▶ Kombinált-teszt: NT /UH/, PAPP-A, B-hCG /12.hét/
- ▶ Integrált-teszt: 11.-14.hét: NT /UH/, PAPP-A  
15.-22.hét: AFP,B-hCG,uE3,Inhibin-A
- ▶ Szekvenális szűrés: A két vérvétel közti kock.becslés
- ▶ Kontingens-szűrés: 12.héten Combinált-teszt, majd 1/150-1/1000 kockázat esetén 15.héten Quartett-teszt.

# Kockázatszámítás

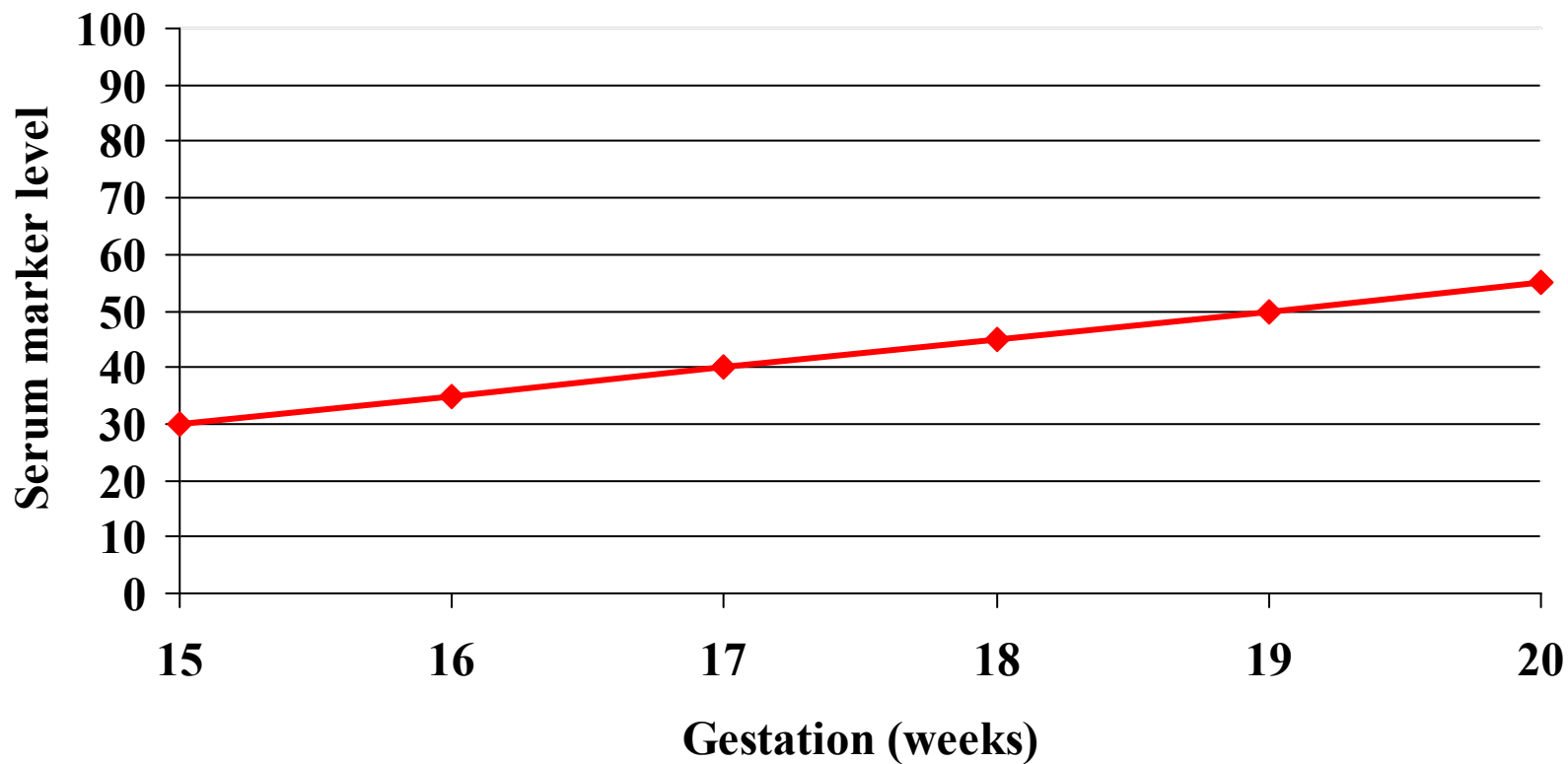
- ▶ a priori kockázat az anyai életkor alapján, statisztikailag számolt kockázat Down-sy-s gyermek hordozására,
- ▶ A választott teszt által meghatározott markerek az adott terhességre specifikus értékei alapján számított kockázatok külön-külön,
- ▶ Járulékos tényezők: pozitív anamnézis, testsúly, dohányzás, ikerterhesség, IVF, megelőző álpozitív teszt, egyéb UH eltérések /plexus ch.cysta, orrcsont hiány.../  
Ezekhez szintén külön-külön rendelhető kockázati érték.

A talált értékek összeszorzásával kapjuk meg az adott terhességre specifikus kockázatot.



# A MoM/multiple of median/ érték használata

A markerek értékei a terhességi korral változnak

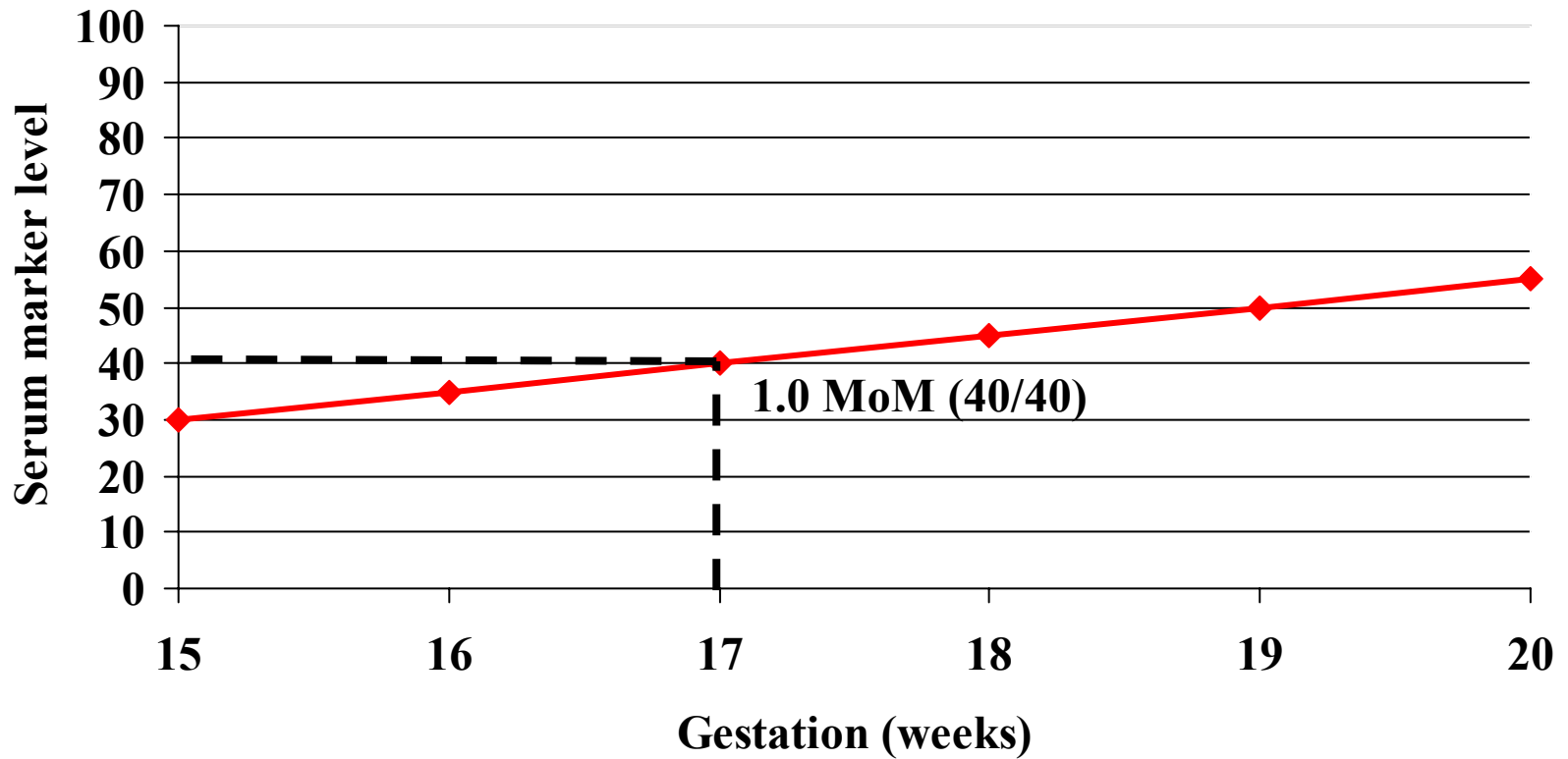


# Multiple of Median /MoM/

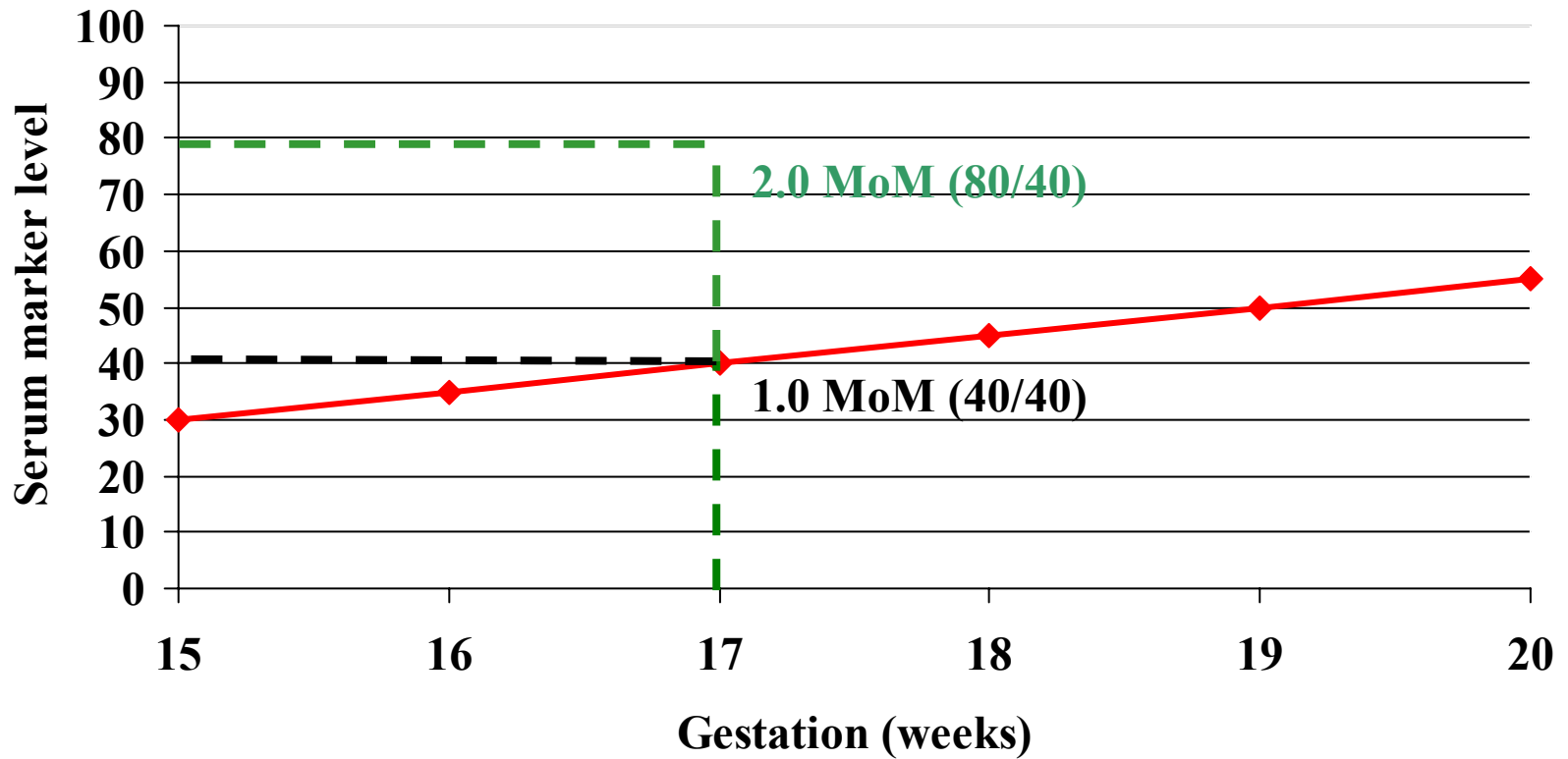
mért érték

az adott terhességi korban jellemző középérték

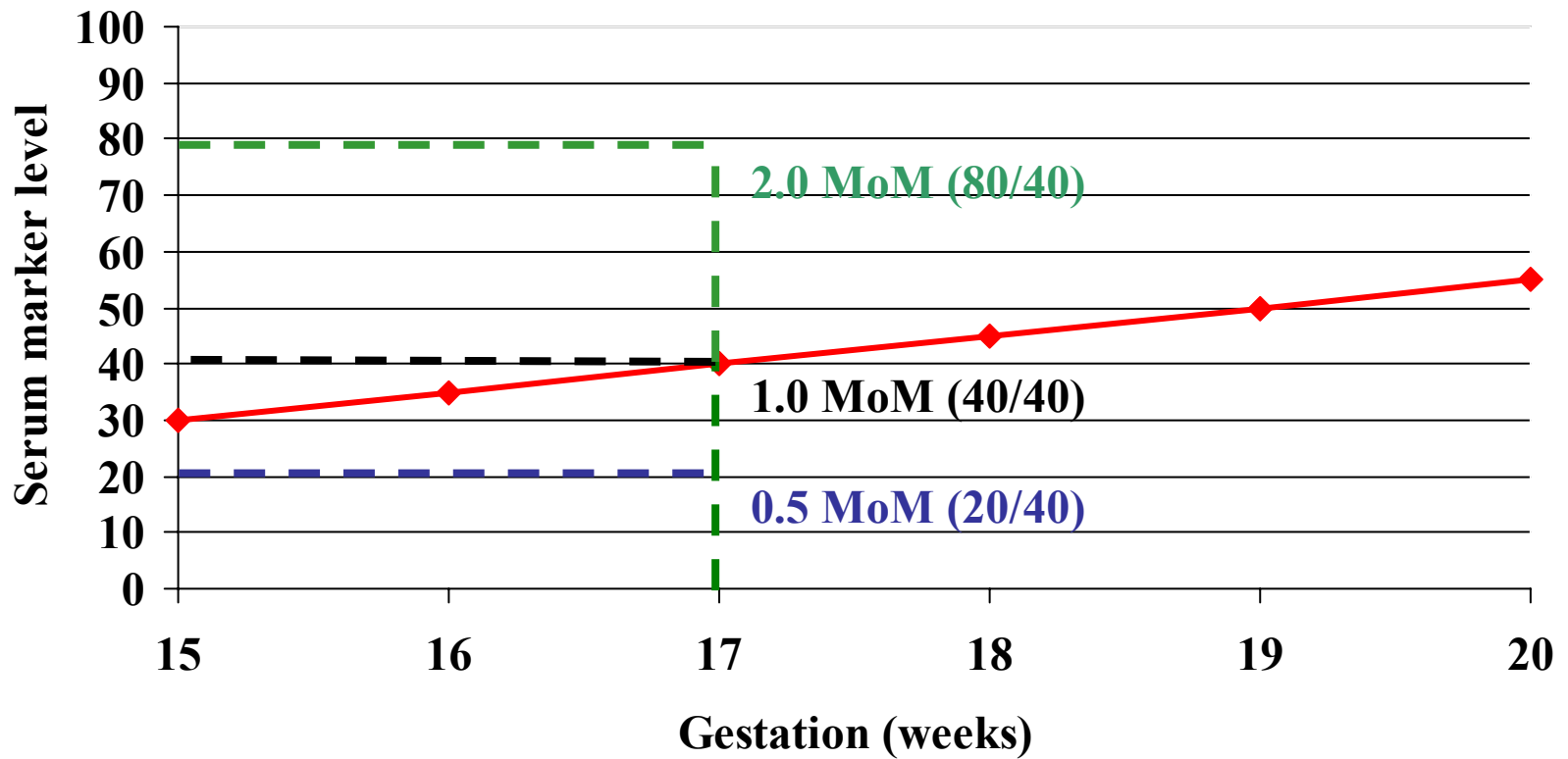
# A MoM/multiple of median/ érték használata



# A MoM/multiple of median/ érték használata



# A MoM/multiple of median/ érték használata



# Tripla-teszt

16.terhességi hét: 3 marker

SURUSS/serum urine and ultrasound screening study/

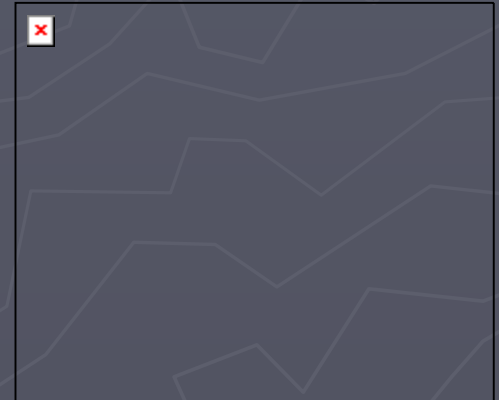
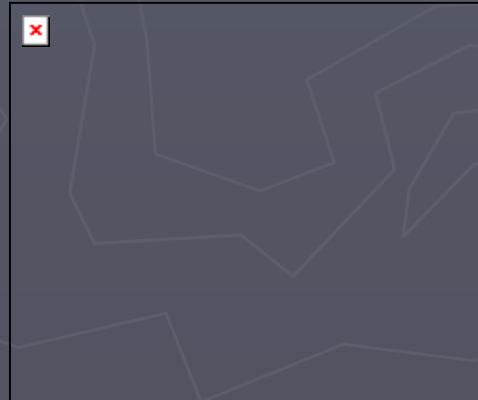
szerinti DR5

:77%

FASTER/First and second trimester evaluation of risk/

szerinti DR5

: 70%

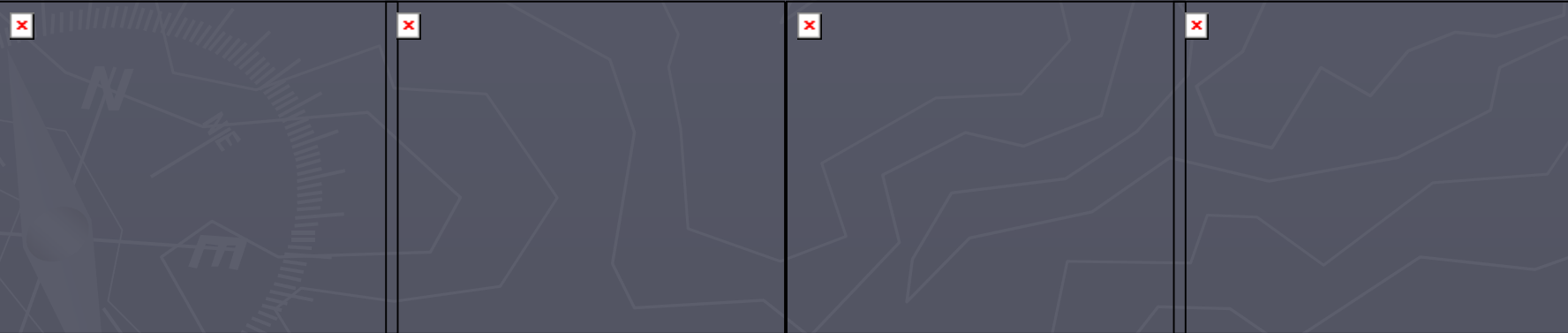


# Quartett-teszt

16. Terhességi héten 4 marker

SURUSS szerinti DR5: 83% /75%/?????

FASTER szerinti DR5: 80%



# Kombinált-teszt

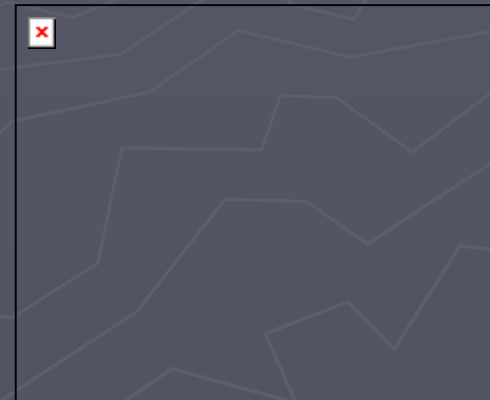
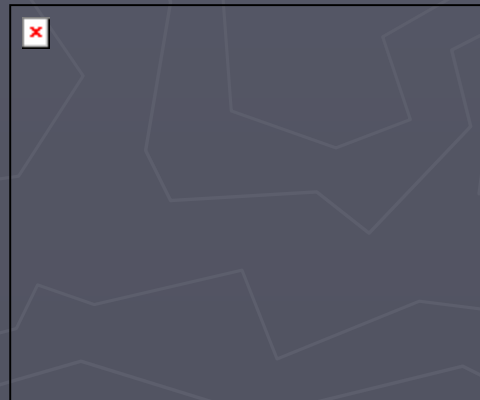
12.Terhességi héten 2 kémiai és 1 UH marker

SURUSS DR5: 86%

FASTER DR5: 87%

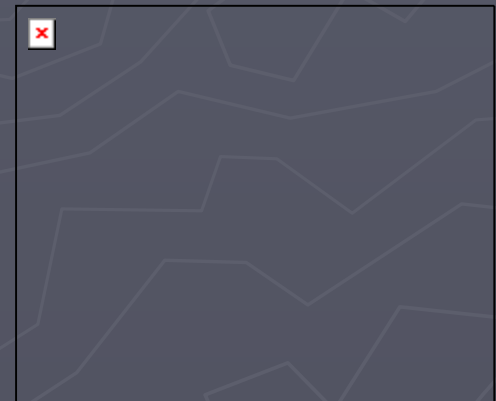
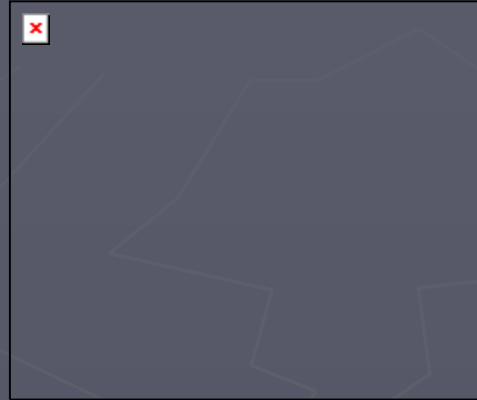
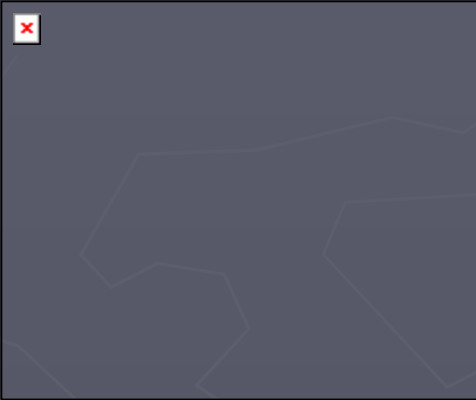
Az NT, következésképpen a teszt eredménye függ a sonografus képzettségétől, UH-s készüléktől...

A B-hCG ugyan alkalmas 1.trimeszteri szűrőmarkernek is, de a 2.trimeszterben optimálisabban használható.





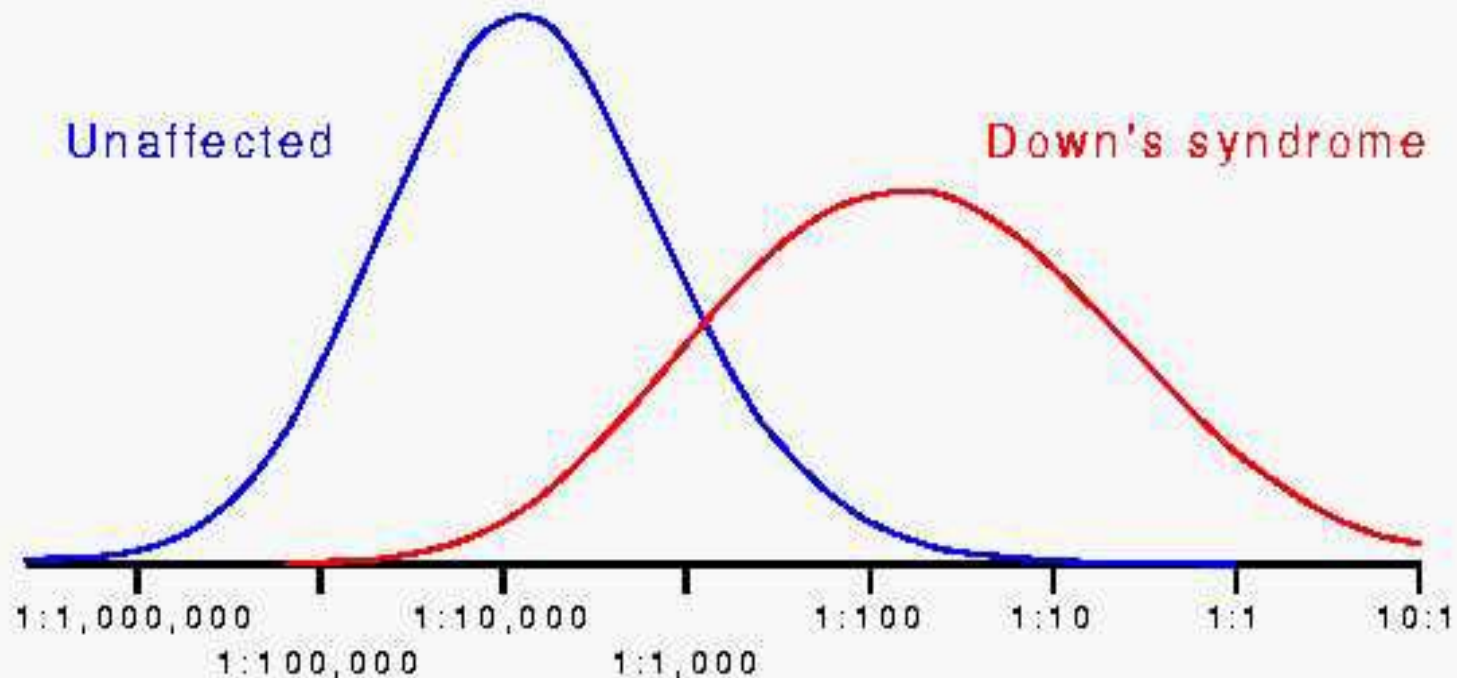
# Integrált-teszt 1.



# Integrált teszt 2.

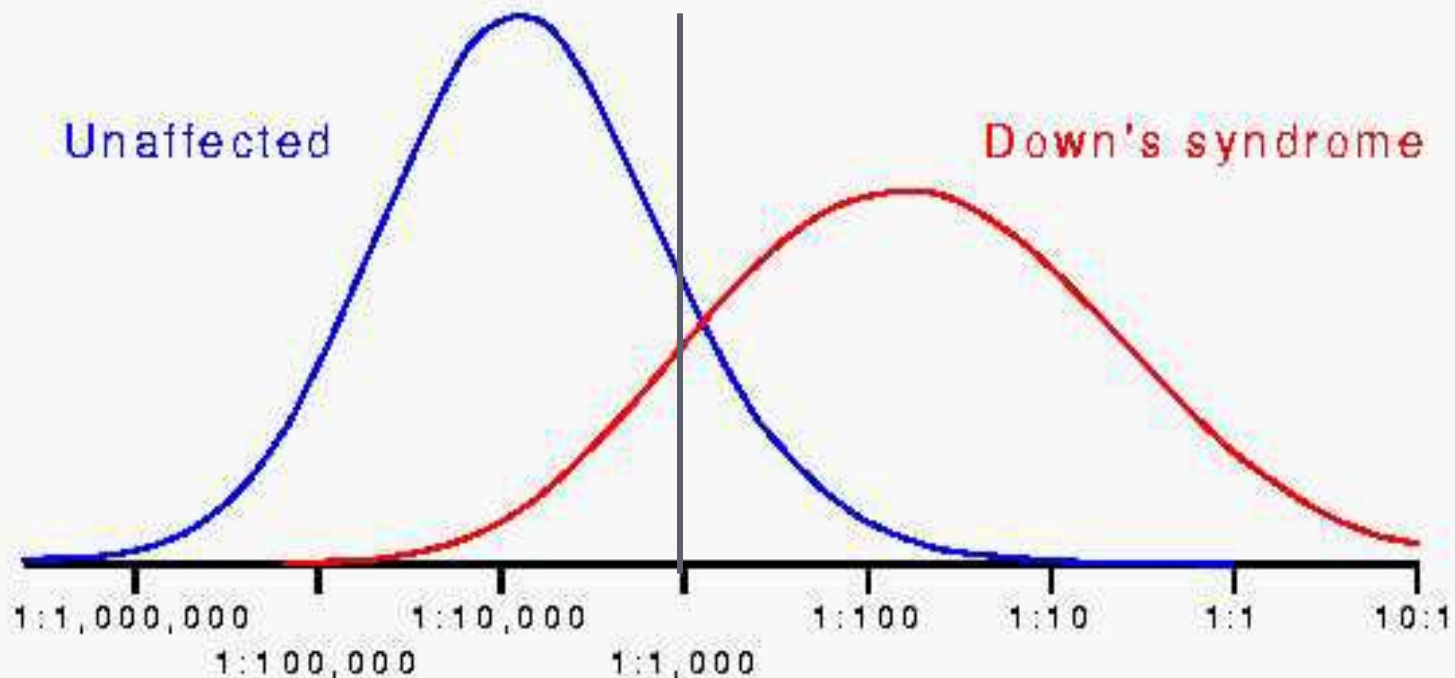
- ▶ 2 részből áll
- ▶ 12.héten NT, PAPP-A, 15. hét után Quartett-teszt markerei
- ▶ Kockázatbecslés egyszer történik, a 2. trimeszterben
- ▶ SURUSS DR5: 94%
- ▶ FASTER DR5: 96%

Distribution of risk of Down's syndrome in affected and unaffected pregnancies using AFP, uE<sub>3</sub>, free  $\beta$ -hCG and inhibin-A



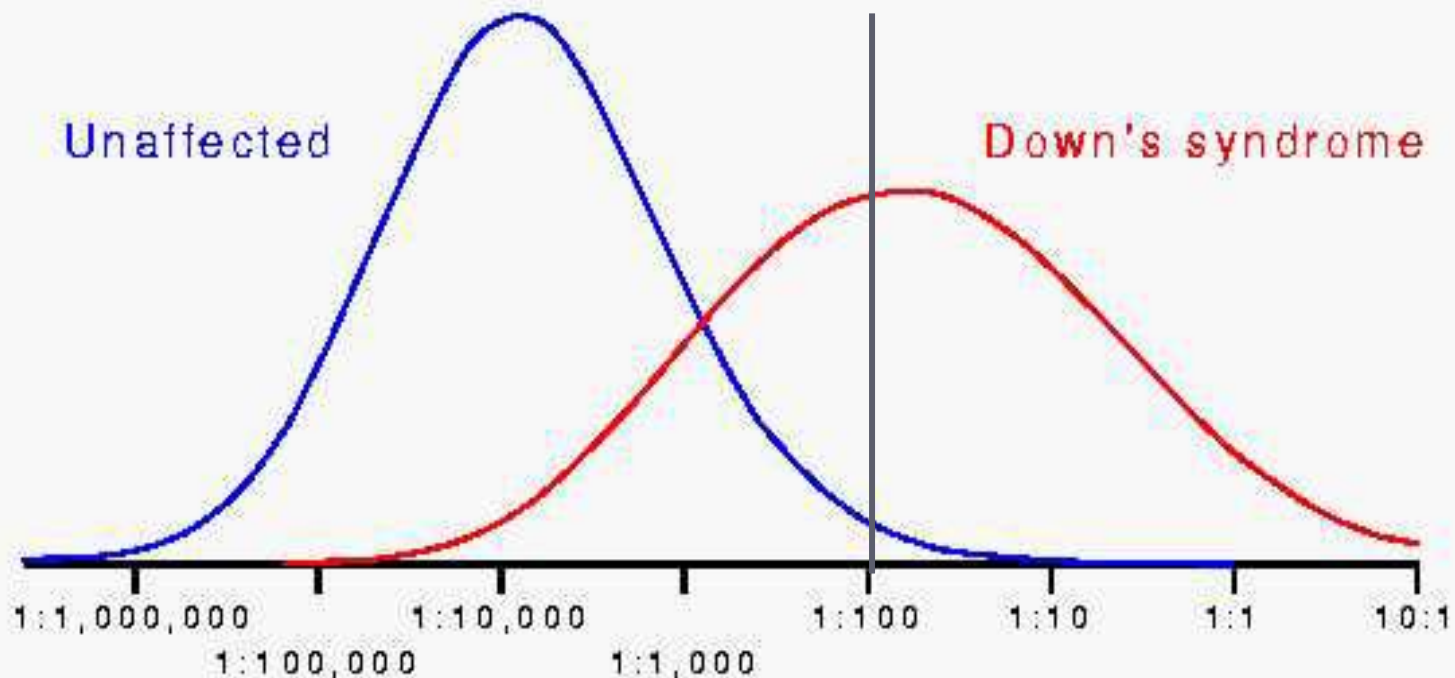
Risk of Down's syndrome pregnancy at term

Distribution of risk of Down's syndrome in affected and unaffected pregnancies using AFP, uE<sub>3</sub>, free  $\beta$ -hCG and inhibin-A



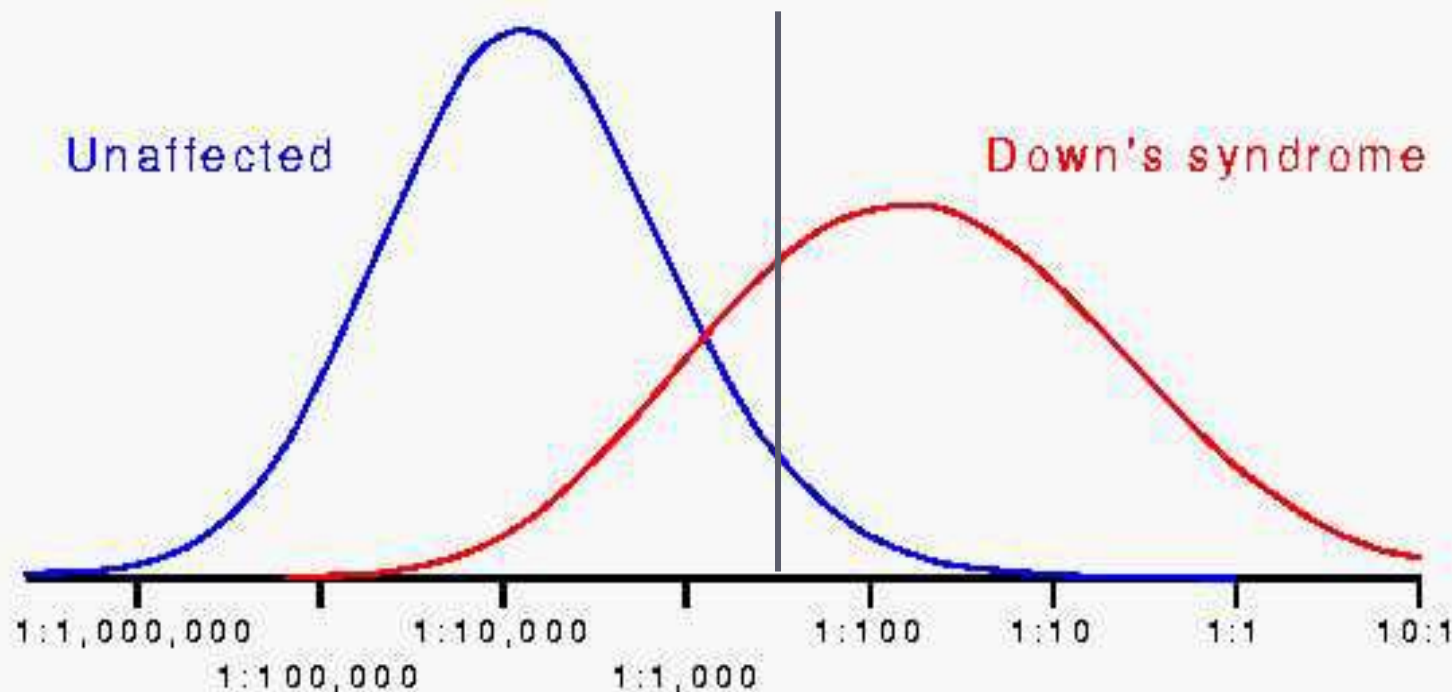
Risk of Down's syndrome pregnancy at term

Distribution of risk of Down's syndrome in affected and unaffected pregnancies using AFP, uE<sub>3</sub>, free  $\beta$ -hCG and inhibin-A



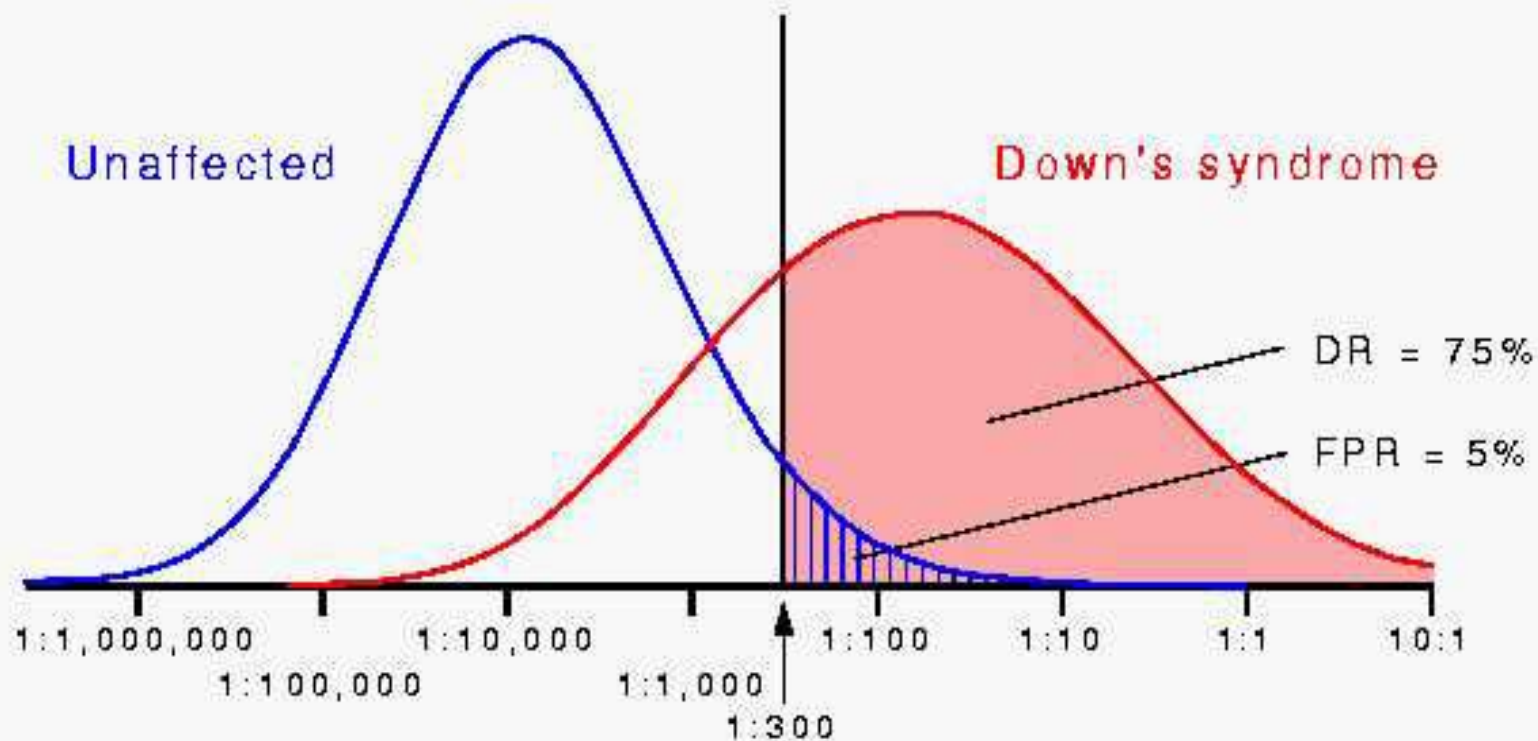
Risk of Down's syndrome pregnancy at term

Distribution of risk of Down's syndrome in affected and unaffected pregnancies using AFP, uE<sub>3</sub>, free  $\beta$ -hCG and inhibin-A



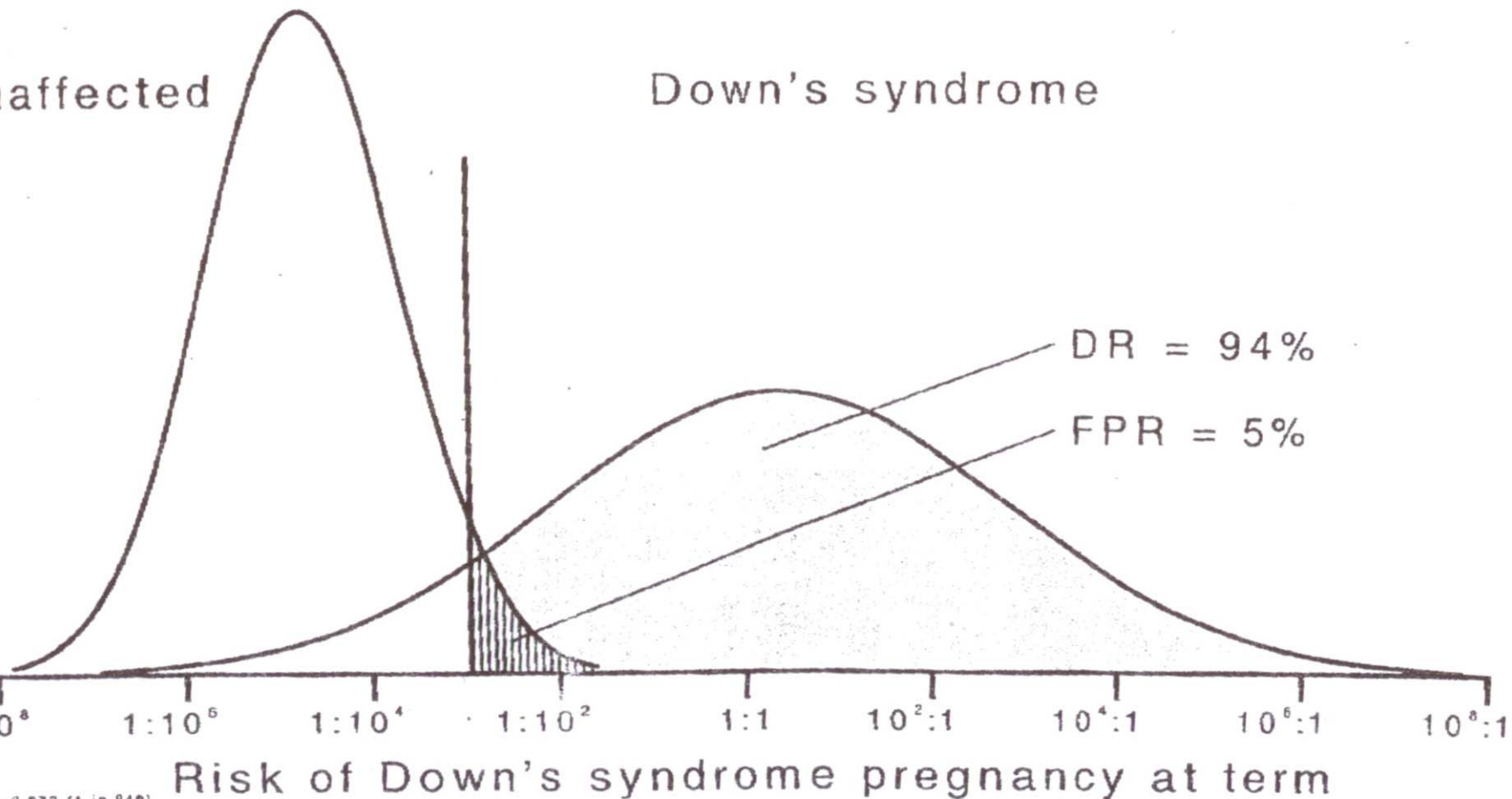
Risk of Down's syndrome pregnancy at term

Distribution of risk of Down's syndrome in affected and unaffected pregnancies using AFP, uE<sub>3</sub>, free  $\beta$ -hCG and inhibin-A



Risk of Down's syndrome pregnancy at term

NT, PAPP-A in 1st trimester and AFP, uE3, inhibin-A and total hCG in 2nd trimester



-2.973 (1 in 949)  
m=0.3532 std=2.43478  
m=-4.7458 std=1.0373



# ...ha csökkentjük a FPR-t

NT  
PAPP-A  
AFP  
Free  $\beta$ -hCG  
 $uE_3$   
Inhibin-A

Unaffected

Down's syndrome

DR = 86%

FPR = 1%

$1:10^6$

$1:10^4$

$1:10^2$

1:1

$10^2:1$

$10^4:1$

Risk of Down's syndrome (early mid-trimester)



Material screen  
ANC, Obstetric Hospital  
UCLH  
Huntley Street  
London, WC1E 6AU

Surname : OTHER  
Forename(s) : A.n.  
Hospital No. : 123456  
Date of birth : 01/01/75  
LMP : 15/12/06  
EDD : 25/09/07  
Date of sample : 11/04/07  
Date received : 11/04/07

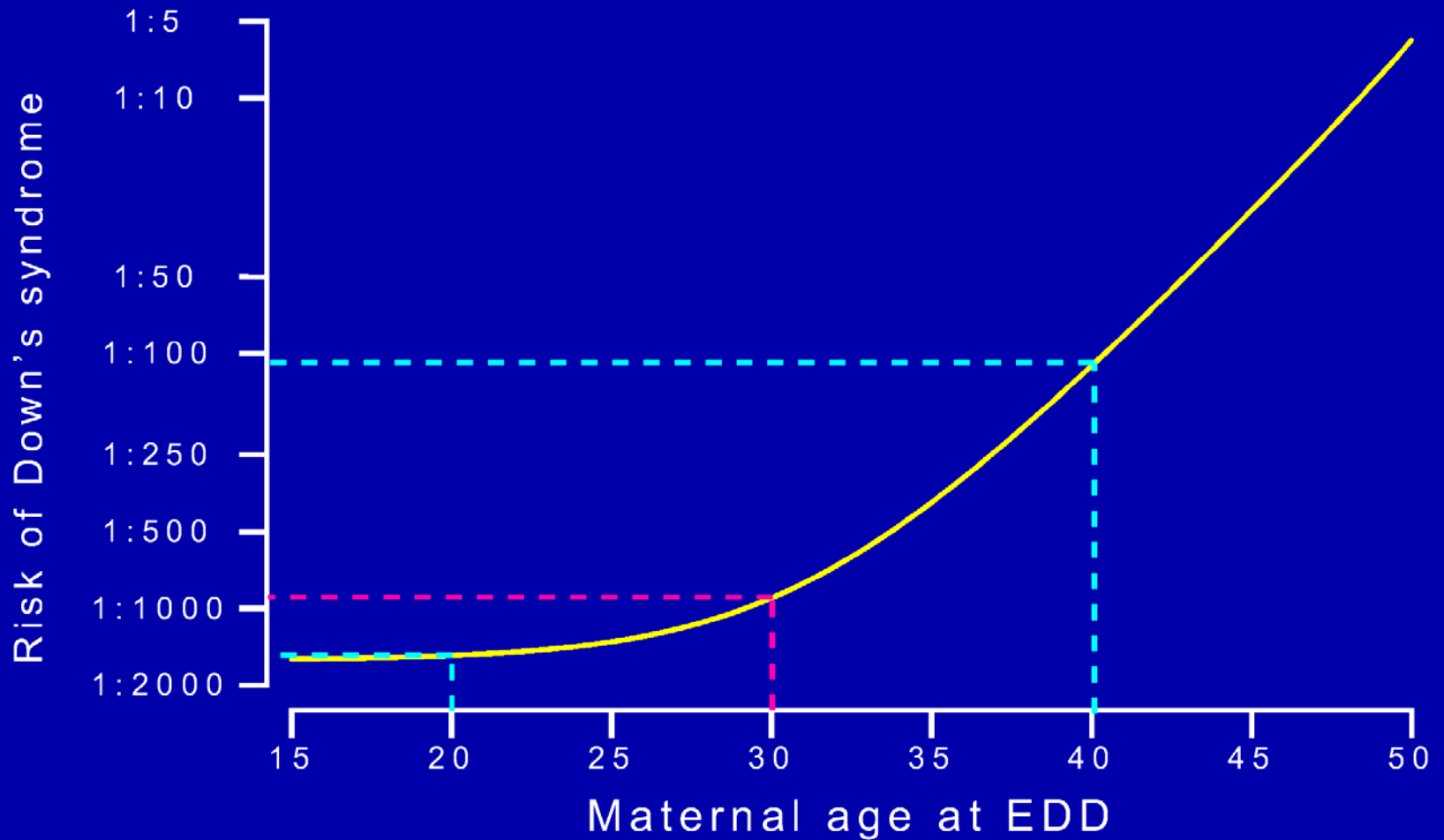
DEPM Code : A1  
Consultant/Midwife :  
Previous NTD : None  
Previous Down's : None  
Insulin dependent diabetes : None  
Smoker : No  
Maternal age at EDD : 32.7 years  
Scan measurement (CRL) : 65 mm on 18/03/07  
Gestation at date of sample : 16 weeks 5 days (by dates)  
 : 16 weeks 1 days (by CRL scan)

Gestation used : Scan estimate (CRL)  
Weight : 65 kg  
Ethnic Origin : Caucasian

MS-AFP level	: 15.00 iu/mL	: 0.55 MoM
uE3 level	: 3.50 nmol/L	: 1.02 MoM
Free $\beta$ -hCG level	: 13.00 ng/mL	: 0.90 MoM
Inhibin-A level	: 150.00 pg/mL	: 1.01 MoM

Screening result : Screen negative  
Risk of Down's : 1 in 800 (at term)

# Risk of Down's syndrome and maternal age



ANC, Obstetric Hospital  
UCLH  
Huntley Street  
London, WC1E 6AU

Surname : OTHER  
Forename(s) : A.n.  
Hospital No. : 123456  
Date of birth : 01/01/65  
LMP : 15/12/06  
EDD : 25/09/07  
Date of sample : 18/03/07  
Date of 2nd sample : 11/04/07  
Date received : 11/04/07

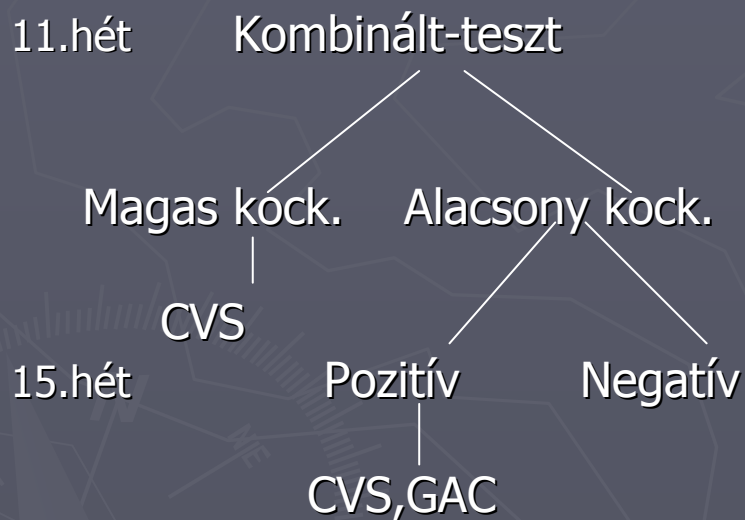
DEPM Code : A1  
Consultant/Midwife :  
Previous NTD : None  
Previous Down's : None  
Insulin dependent diabetes : None  
Smoker : No  
Maternal age at EDD : 42.7 years  
Scan measurement (CRL) : 65 mm on 18/03/07  
Gestation at date of 1st sample : 12 weeks 2 days (by dates)  
12 weeks 5 days (by CRL scan)  
Gestation at date of 2nd sample : 16 weeks 5 days (by dates)  
16 weeks 1 days (by CRL scan)  
Gestation used : Scan estimate (CRL)  
Weight : 65 kg  
Ethnic Origin : Caucasian  
MS-AFP level : 35.00 iu/mL : 1.28 MoM  
uE3 level : 4.10 nmol/L : 1.19 MoM  
Free  $\beta$ -hCG level : 11.00 ng/mL : 0.76 MoM  
Inhibin-A level : 150.00 pg/mL : 1.01 MoM  
Nuchal measurement : 1.2 mm : 0.81 MoM  
PAPP-A level : 3000 mIU/L : 1.10 MoM

Screening result : Screen negative  
Risk of Down's : 1 in 25,000 (at term)

UH eltérés	Előfordulás kóros terhességben	Előfordulás egészséges terhességben	Valószínűségi hányados poz. esetben	Valószínűségi hányados neg. esetben	Valószínűségi hányados izolált esetről
Nyaki redő	33,5%	0,6%	53,05	0,67	9,8
Rövid humerus	33,4%	1,5%	22,76	0,68	4,1
Rövid femur	41,4%	5,2%	7,94	0,62	1,6
Hydronephrosis	17,6%	2,6%	6,77	0,85	1,0
Echogén focus	28,2%	4,4%	6,41	0,75	1,1
Echogén bél	13,3%	0,6%	21,17	0,87	3,0
Major eltérés	21,4%	0,65%	32,96	0,79	5,2

# Integrált teszt közben nyerhető kockázat, ill.ennek értékelése /FPR90=2,15%/

## ► Szekvenális szűrés



FPR90 = 2,25%

## ► Kontingens szűrés



FPR90=2,45%

# Összehasonlítás 1.

Detectiós ráta 5% FPR mellett /SURUSS/

- ▶ Anyai életkor : 30%
- ▶ Anyai életkor + AFP: 42%
- ▶ Anyai életkor +NT: 73%
- ▶ Dupla-teszt/AFP,B-hCG/: 71%
- ▶ Tripla-teszt: 77%
- ▶ Quartett-teszt: 83%
- ▶ Kombinált-teszt/NT/: 86%
- ▶ Integrált-teszt/NT/: 94%



# A tesztek átlagos kockázati értékei

Teszt	Átlagos pozitív eredmény az érintett terhességekben	Átlagos negatív eredmény az egészséges terhességekben
Tripla-teszt /DR5:77%/	1:210	1:4,300
Quartett-teszt /83%/	1:35	1:7,000
Kombinált-teszt/86%/	1:10	1:2,300
Integrált-teszt /94%/	1:3	1:27,000

# Financiális előkalkuláció

## Integrált-teszt

- ▶ 100.000 Integrált-teszt /5000 Ft\*/: 500m
- ▶ 5000 kromoszóma vizsgálat : 240m
- ▶ 50 vetélés ára : X
- ▶ 10 Down sy-s gyermek nevelése : Y

Összesen:  $740m + X + Y$

\*A már meglévő, AFP-vizsgálatnál használt infrastruktúra, vérvételi eszközök, labor, laborszemélyzet, szállítás bevonható.

# Financiális helyzet

## Jelen koncepció

- ▶ 100.000 AFP vizsgálat : 100m Ft
- ▶ 10-15.000 kromoszóma vizsgálat/  
48.000Ft /OEP/                      Összesen : 720m Ft
- ▶ 100-150 vetélés : 2,5 X
- ▶ 87 Down-sy-s magzat nevelésének : 9 Y

Összesen:  $820m + 2,5X + 9Y$

# Összehasonlítás

Ha 2005-ben Integrált-tesztet használtunk volna...

- nem született volna meg **+77** Down-sy-s magzat,
- nem vetélt volna el **+100** egészséges magzat,
- a Down-sy-s gyermekek nevelését, ill.a vetelési folyamat költségét nem számolva is **+100millió** Ft-t spóroltunk volna meg az egészségügynek.