

**Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a Down-kór prenatális szűréséről és
diagnosztikájáról**

hatályos: 2016.12.22 –

2016. EüK. 22. szám

Típusa: klinikai egészségügyi szakmai irányelv

Azonosító: 000860

Érvényesség időtartama: 2020. 10. 01.

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Klinikai genetika Tagozat

Dr. Tihanyi Mariann, osztályvezető főorvos, Zala Megyei Szent Rafael Kórház Genetikai laboratórium, társszerző

Dr. Török Olga PhD, egyetemi docens, Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, társszerző

2. Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat

Dr. Oláh Éva, professzor emeritus, DE KK Gyermekgyógyászati Intézet, társszerző

3. Szülészet és nőgyógyászat, asszisztált reprodukció Tagozat

Dr. Nagy Sándor PhD, egyetemi docens, Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Klinikai genetika Tagozat

Dr. Oláh Éva, professzor emeritus, DE KK Gyermekgyógyászati Intézet, véleményező

Dr. Molnár Mária Judit, intézetvezető egyetemi tanár, SE ÁOK Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, véleményező

Dr. Melegh Béla, intézetvezető egyetemi tanár, PTE Orvosi Genetikai Intézet, véleményező

Dr. Balogh István, egyetemi docens, Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet, véleményező

Dr. Fekete György, professzor, SE II. számú Gyermekgyógyászati Klinikai, véleményező

Dr. Hadzsiev Kinga, adjunktus, PTE Orvosi Genetikai Intézet, véleményező

Dr. Karcagi Veronika, tudományos főmunkatárs, OKI Molekuláris Genetikai és Diagnosztikai Osztály, véleményező

Dr. Oláh Edit, professzor osztályvezető, Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, véleményező

Dr. Raskó István, professzor, MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, véleményező

2. Orvosi laboratórium Tagozat

Dr. Hetyési Katalin, osztályvezető főorvos, Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, véleményező

3. Szülészeti és nőgyógyászat, asszisztált reprodukció Tagozat

Dr. Tóth Zoltán, professzor, egyetemi tanár, Debreceni Egyetem Klinikai Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, véleményező

4. Védőnő (területi, iskolai, kórházi, családvédelmi) Tagozat

Bábiné Szottfried Gabriella, védőnő, Magyar Család és Nővédelmi Tudományos Társaság vezetőségi tagja, tagozatvezető, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal: –

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal: –

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal: –

Független szakértő(k): –

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör: down-kór szűrése

Ellátási folyamat szakasza(i): szűrés, diagnosztika

Érintett ellátottak köre: minden várandós

Érintett ellátók köre

Szakterület: 6700 klinikai genetika

0400 szülészet-nőgyógyászat

0500 csecsemő- és gyermekgyógyászat

7901 területi védőnői ellátás

7903 családvédelmi szolgálatnál (CSVSZ) nyújtott ellátás

Egyéb specifikáció: –

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

A Down-kór:

A 21-es kromoszóma triszómiája, azaz a 21-es kromoszómából eggyel több, összesen 3 kópia található a sejtekben, ami a mentális retardáción túl számos jellegzetes szomatikus eltérést okozhat. A leggyakoribb értelmi fogyatékossgal járó genetikai betegség.

Genetikai szűrés:

Széles körű, programszerű genetikai vizsgálat, amelyet egy populáció vagy ennek egy csoportján végeznek azzal a céllal, hogy egyes genetikai jellemzőket azonosítsanak tünetmentes személyeknél.

Szenzitivitás:

Annak valószínűsége, hogy a szűrt populációban a beteg magzatot viselő várandós tesztje pozitív lesz.

Specifitás:

Annak valószínűsége, hogy a szűrt populációban az egészséges magzatot viselő várandós tesztje negatív lesz.

Audit:

Audit-bizonyítékok nyeresére és ezek objektív kiértékelésére irányuló módszeres, független és dokumentált folyamat annak meghatározására, hogy az audit-kritériumok milyen mértékben teljesülnek.

Beavatkozási szint (cut-off):

Azon kockázati szám érték, melynél magasabb kockázat esetén diagnosztikus vagy azt közelítő hatékonyságú vizsgálat ajánlott (jelen irányelvben 1:250).

Invazív diagnosztikai vizsgálat:

A beteg testébe bőrön, nyálkahártyán vagy más testnyíláson keresztül behatoló fizikai beavatkozás, ide nem értve a beteg számára szakmai szempontból elhanyagolható kockázatot jelentő beavatkozásokat.

Detekciós ráta:

Az adott módszer a Down-kóros magzatokat ilyen arányban ismeri fel.

Ál- pozitív arány:

Az egészséges magzatot hordozók körében a pozitív szűrési eredmény aránya.

Másodlagos szűrőteszt:

Magzati eredetű DNS vizsgálatával történő non-invazív prenatális teszt.

Ultrahangszűrés az első trimeszterben:

11. terhességi hét + 0 naptól 13. terhességi hét + 6 napig végezhető.

Ekkor a magzat ülőmagassága 45-84 mm között van.

Tarkóredő vastagság mérése és egyéb kromoszóma-rendellenesség kockázat becslésére ajánlott UH jelek (magzati orrcsont, ductus venosus áramlás, tricuspidalis regurgitáció, ARSA, major malformációk) vizsgálata.

A szűrőteszt érzékenysége irodalmi adatok alapján: 80–85%, ál-pozitivitás: 3–5%. [20]

Ultrahangszűrés a második trimeszterben:

17. terhességi hét + 0 naptól 20. terhességi hét + 0 napig végezhető.

Major ultrahang jelek:

- hygroma colli cysticum,
- non-immun hydrops,
- szívfejlődési rendellenesség,
- omphalocele,
- hernia diaphragmatica,
- duodenum atresia,
- microcephalia,
- holoprosencephalia,
- agyi ventriculomegalia,

- fossa posterior cysta,
- nyaki redő megvastagodás (a második trimeszterben 5 mm felett),
- prenasalis oedema,
- agy/arcckoonya deformitás,
- szem, orr, szájüregi rendellenességek,

Minor vagy ú.n. „soft” ultrahang jelek:

- kétoldali pyelectasia,
- arteria umbilicalis singularis,
- proporcionált intrauterin magzati retardatio,
- kéz-, ujjrendellenességek (pl. clinodactylia, szandál ujj),
- plexus chorioideus cysta [1].

Korai kombinált teszt:

Tarkóredővastagság-mérés és biokémiai paraméterek (szabad béta hCG, PAPP-A) meghatározása történik. A biokémiai része 8. terhességi hét + 0 naptól 10. terhességi hét + 6. napjáig optimális, azonban 13. terhességi hét + 6 napig lehetséges, az ultrahang része 11. hét + 0 naptól 13. hét + 6 napig javasolható.

A szűrőteszt érzékenysége irodalmi adatok alapján: 83–92%, Ál-pozitivitás: 3–4%.

A kiegészítő ultrahang markerek alkalmazásával a szenzitivitás 95–96 %-ra emelhető, 2–3% ál-pozitív ráta mellett. [8,10]

Integrált teszt:

1. lépés: tarkóredővastagság-mérés és biokémiai paraméter (PAPP-A) meghatározása.
2. lépés: 15. terhességi hét + 0 naptól 19. terhességi hét + 0 napig (AFP, szabad béta hCG, uE3, inhibin).

A PAPP-A mérés optimális időpontja 8. terhességi hét + 0 naptól 10. terhességi hét + 6 nap, de mérhető 13. terhességi hét + 6 napig. Tarkóredővastagság-mérés optimális időpontja: 11. terhességi hét + 0 naptól 13. terhességi hét + 6 nap.

A szűrőteszt érzékenysége irodalmi adatok alapján: 87–95%, ál-pozitivitás kb. 2–3%.

A kockázatszámítás a vizsgálatok befejeződésekor, a második trimeszterben történik. [16]

Hármas teszt:

A 15. terhességi hét + 0 naptól a 19. terhességi hét + 0 napig (AFP, hCG, uE3) meghatározás.

A szűrőteszt érzékenysége irodalmi adatok alapján: 70%, ál-pozitivitás: 5%. [16]

Négyes teszt:

A 15. terhességi hét + 0 naptól a 19. terhességi hét + 0 napig (AFP, hCG, uE3, inhibin) meghatározás.

A szűrőteszt érzékenysége irodalmi adatok alapján: 70–75%, ál-pozitivitás: 5%. [16]

Szérum integrált teszt:

Két lépcsős teszt. A 10. terhességi hét + 0 naptól 13. hét + 0 napig (PAPP-A) a 15. terhességi hét 0. naptól 19. terhességi hét + 0 napig. (AFP, hCG, uE3 és Inhibin-A) meghatározás.

A szűrőteszt érzékenysége: 80–85%, ál-pozitivitás: 5%. [16]

Chorionboly-mintavétel (chorionbiopszia):

A chorion frondosum vagy a méhlepény (placenta) bolyhaiból aspirációs tű segítségével, ultrahangvezérlés mellett történő mintavétel. Tekintettel arra, hogy a magzat és a méhlepény ugyanabból a sejtből fejlődik, a méhlepény sejtjei megfelelő laboratóriumi feldolgozás után alkalmasak a magzat kromoszóma-állományának megítélésre. [21]

Magzatvíz mintavétel (amniocentézis):

A magzatot körülvevő folyadékból ultrahang irányítás mellett történő mintavétel. [21]

Magzati (köldök) vérvétel (chordocentézis):

A magzati köldökvénából folyamatos ultrahang irányítás mellett történő mintavétel (1–2 ml vér), amely alkalmas genetikai vizsgálatok elvégzésére.

2. Rövidítések

VRONY: Velezületett Fejlődési Rendellenességek Országos Nyilvántartása

EUROCAT: European Surveillance of Congenital anomalies

GIN: Guideline International Network

FMF: Fetal Medicine Foundation

MSZNUT: Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság

Q-PCR: kvantitatív valós idejű PCR

FISH: fluorescens in situ hibridizáció

hCG: humán choriogonadotropin

PAPP-A: terhesség asszociált plazma protein A

uE3: nem konjugált (szabad) ösztriol

ARSA: aberráns jobb subclavia artéria

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok besorolására használt rendszert a fejlesztőcsoport a The Society of Obstetrics and Gynecologists of Canada Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancy [12] és Prenatal screening for and diagnosis aneuploidy in twin pregnancies [4] irányelvekből vette át.

I: Az eredmények legalább egy randomizált, kontrollált tanulmányból származnak.

II-1: Az eredmények/következtetések jól tervezett kontrollált, de nem randomizált tanulmányból származnak.

II-2: Az eredmények jó minőségű kohorsz (prospektív vagy retrospektív) és eset-kontroll vizsgálatokból származnak, inkább több centrum vagy kutató csoport vizsgálataiból.

II-3: Az eredmények összehasonlító vizsgálatokból származnak idő és/vagy hely, intervencióval vagy anélkül. Lényeges áttörő eredmények önmagukban is ebbe a csoportba tartozhatnak (pl. Penicillin felfedezése).

III: Az eredmények szakmai véleményen, szakmai kollégium, vagy kutatócsoport, vagy a szakterület vezető egyéniségének a személyes véleményén alapulnak.

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolására használt rendszert a fejlesztőcsoport a The Society of Obstetrics and Gynecologists of Canada Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancy [12] és Prenatal screening for and diagnosis aneuploidy in twin pregnancies [4] irányelvekből vette át.

A) Erős bizonyíték van arra, hogy klinikai körülmények között alkalmazható.

B) Megfelelő bizonyíték van arra, hogy klinikai körülmények között alkalmazható.

C) A meglévő bizonyítékok ellentmondásosak, és nincsenek ajánlások az alkalmazás mellett vagy ellen, de más tényezők befolyásolhatják a döntést.

D) Megfelelő bizonyíték van arra, hogy klinikai körülmények között nem alkalmazható.

E) Erős bizonyíték van arra, hogy klinikai körülmények között nem alkalmazható.

L) Nincsenek bizonyítékok (minőségben és mennyiségben) az ajánláshoz, de más tényezők befolyásolhatják a döntést.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A VRONY adatai szerint hazánkban, az utóbbi években a 21-es triszómiás esetek megközelítőleg 60-70%-a kerül prenatalisan felismerésre (pl. 2010-ben 68% volt). Ez az eredmény az EUROCAT (a veleszületett rendellenességek európai regisztere) adatai szerint megfelel az európai átlagnak.

Az alkalmazott szűrővizsgálatok módszerei jelentős területi különbségeket mutatnak. A szűrővizsgálatot végző szolgáltatóknak nincs a szűrés hatékonyságára vonatkozóan semmilyen megbízható adatszolgáltatásuk, az általuk ajánlott vizsgálatok találati biztonságáról az igénybevevők tájékoztatását a korábbi nemzetközi prospektív vizsgálatok eredményeire alapozzák, gyakran figyelmen kívül hagyva azt a fontos szempontot, hogy a módszerrel az irodalomban közölt eredmények csak a megfelelő minőségbiztosítási kritériumok betartása mellett reprodukálhatók. A prenatális diagnosztikai centrumokban a szűrővizsgálatokat végzőkkel kiépített megfelelő kapcsolat hiányában az invazív vizsgálatok indokoltságára vonatkozóan nem tudnak korrekt tájékoztatást nyújtani, a tanácskérők pedig a tájékoztatás hiányában, nem tudnak megfelelő döntést hozni.

2. Felhasználói célcsoport

Alapvető célcsoport a hatókörben részletezett szakmák orvosai, napi gyakorlatukhoz igyekeznek az irányelv a legújabb bizonyítékokra épülő ajánlásokat tenni. További célja, hogy a döntéshozók, ellátásszervezők részére áttekinthető irányvonalat biztosítson, amely a szolgáltatások tervezéséhez a legújabb bizonyítékokra épülő támpontot nyújt. Javasolható minden betegnek és hozzátartozóiknak, betegképviselők és civil szervezetek számára, akik az irányelv elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kapnak a hazai ellátás lépéseiről.

A szakmai irányelv célja:

- nem invazív prenatális szűrővizsgálat felajánlása minden várandósoknak,
- Down-kór szűrésére alkalmazható, bizonyítékokkal alátámasztott módszerek megismertetése a szűrést végző szakemberekkel,
- invazív vizsgálat felajánlása csak a fokozott kockázatú várandósoknak,
- területi különbségek és a rossz gyakorlat megszüntetése.

A szűrés összetett folyamat, amelynek első lépcsőjét a várandósgondozásban közreműködők végzik, de a szűrővizsgálatok alapján kiemelt esetek további ellátását jelentő ún. második lépcsős vizsgálatokról a tájékoztatás és az eredmény közlése is genetikai tanácsadó feladata (klinikai genetikus). A szűrés első lépcsőjét jelentő ultrahang vizsgálatot szülész-nőgyógyász szakorvos/és vagy szonográfus/és vagy radiológus, a hormon és fehérje meghatározást laboratóriumi szakorvos/biológus/vegyész végzi.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Azonosító: –

Cím: a Down-kór prenatális szűrése és diagnosztikája [3]

Nyomtatott verzió: Egészségügyi Közlöny, 2010. 4. szám

Elektronikus elérhetőség: <https://kollegium.aEEK.hu>

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak felhasználásával készült.

Szerző(k): David Chitayat, MD, Toronto

Sylvie Langlois MD, Vancouver BC

R.Douglas Wilson MD, Calgary AB

Tudományos szervezet: Society of Obstetrics and Gynecologists of Canada (SOGC)

Cím: Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton

pregnancy [12]

Megjelenés adatai: J Obstet Gynaecol Can 2011;33(7):736-750

Elérhetőség: sogc.org/.../prenatal-screening-for-fetal-aneuploidy-in-singleton-pregnancy...

Szerző(k): Audibert, F., et al.

Tudományos szervezet: Society of Obstetrics and Gynecologists of Canada (SOGC)

Cím: Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies [4]

Megjelenés adatai: J Obstet Gynaecol Can, 2011. 33(7): p. 754–67.

Elérhetőség: <http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui262CPG1107E.pdf> ...[4]

Szerző(k): Graham, Lisa

Tudományos szervezet: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)

Cím: Guidelines on Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities [18]

Megjelenés adatai: Am Fam Physician. 2007 Sep 1;76(5):712-716.

Elérhetőség: <http://www.aafp.org/afp/2007/0901/p712.html>

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

Azonosító: 001380

Cím: Egészségügyi szakmai irányelv – A méhen belüli, élő várandósság megállapításáról és rizikóbesorolásáról a várandós gondozásba vétele céljából

Megjelenés adatai: Egészségügyi Közlöny, 2014. 13. szám

Elérhetőség: <https://kollegium.aEEK.hu>

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

I. Tájékoztatás

Ajánlás1

Minden várandóst, aki a terhesség 18. hete előtt jelentkezik várandósgondozáson, életkortól függetlenül indokolt tájékoztatni a magzati Down-kór és anatómiai rendellenességekre vonatkozó nem invazív szűrővizsgálatokról (ultrahang, biokémiai szűrések és ezek kombinációja). (I-A) [12, 13, 19]

Ajánlás2

A felvilágosítás első körben a várandósgondozás keretében a védőnő, háziorvos, szülésznőgyógyász szakorvos és szülésznő feladata. A felvilágosítást írásban, jól dokumentált módon, a várandós könyvben kell rögzíteni. (III-A) [13]

Ajánlás3

Amennyiben a szűrővizsgálat során a magzati Down-kórra fokozott kockázat igazolódik, (a szűrővizsgálati eredményt a szűrővizsgálatot végző szakember vagy központ ismerteti a várandóssal), a várandóst genetikai tanácsadásra kell irányítani. (III-A) [12]

Ajánlás4

Mind a szűrővizsgálatról, mind a diagnosztikus lehetőségekről történő tájékoztatás non-direktív módon történjen, szem előtt tartva a tanácskérő alapvető jogát a vizsgálatok elfogadására vagy megtagadására a szűrés és diagnosztika bármelyik pontján. (III-A) [12]

II. Szűrővizsgálatok

Ajánlás5

A Down-kór szűrésének hatékony módszere az első trimeszteri kombinált szűrés, amely a magzati tarkóredő és két biokémiai marker (szabad béta hCG és PAPP-A) mérésén alapul. (I-A) [12, 19]

Ajánlás6

A tarkóredő mérése önmagában kevésbé hatékony, mint a biokémiai szűréssel kombinált módszer. (I-A) [12, 18]

Ajánlás7

A nem-Down-kór szűrés céljából végzett általános első trimeszteri ultrahang szűrővizsgálat elsődleges célja a súlyos, de potenciálisan az első trimeszterben felismerhető magzati anatómiai rendellenességek felismerése. (III-C) [3]

Ajánlás8

A magzati tarkóredő mérése továbbra is a rutin szűrés részét képezi, és 3 mm feletti eredmény esetén a várandós genetikai tanácsadóba történő irányítása indokolt, ugyanakkor 3 mm alatti

tarkóredő vastagság esetében a mérés eredményének feltüntetése csak akkor javasolt, ha azt meghatározott szűrőprogram keretében kockázatbecslés céljából, auditált vizsgáló, auditált vizsgálóhelyen végezte. (III-C) [13]

Ajánlás9

Az első trimeszterben mért 3 mm feletti tarkóredő esetén a második trimeszterben célzott magzati echokardiográfiás vizsgálat indokolt azokban az esetekben, amikor kromoszóma-rendellenesség nem igazolódik. (II-2-B) [7, 8, 12]

Ajánlás10

A várandósság első és második trimeszterében biokémiai szűrővizsgálaton (három vagy négyes teszt, szérumban integrált teszt) alapuló kockázatbecslés használható lehetőség azon várandósok számára, akik kimaradtak a korai kombinált szűrésből, vagy akik számára nem elérhető a megfelelő minőségű ultrahangvizsgálat. (II-2-B) [18]

Ajánlás11

Minden olyan esetben, amikor a szérumban szűrővizsgálat az utolsó vérzésből kalkulált terhességi kor alapján készült és az eredménye pozitív, ultrahangvizsgálat végzése szükséges a terhességi kor pontosítására. (II-2-A) [12]

Ajánlás12

Első trimeszteri kombinált szűrés után második trimeszteri biokémiai szűrés nem ajánlott, kivéve, ha az, az integrált teszt része. (II-2C) [12]

Ajánlás13

A második trimeszterben történő ultrahang szűrővizsgálat a fejlődési rendellenességek szűrésére azok számára is javasolt, akik a kombinált tesztet igénybe veszik. (II-1-A) [12]

Ajánlás14

A második trimeszteri ultrahangvizsgálat során észlelt major rendellenesség emeli a Down-kór kockázatát és genetikai tanácsadást indokol, ahol diagnosztikus vizsgálat szükségessége mérlegelendő. (III-B) [12]

Ajánlás15

A második trimeszteri ultrahangvizsgálat során észlelt „minor vagy soft markerek” a kockázatbecslésben az életkor, előzményi adatok és korábbi szűrővizsgálati eredmények figyelembevételével értékelendők. (II-2-B) [1]

A fogalmak részben felsorolt minor jelek közül legalább 2 jelenléte, illetve a major jelek közül egy jelenléte esetén a kockázat függetlenül a korábbi szűrővizsgálatok eredményeitől meghaladja az 1:250-t. (II-2-B) [1]

Ajánlás16

A 26/2014. (IV. 8.) EMMI rendelet szerint a fogamzáskor betöltött 37 éves és annál magasabb anyai életkorban a várandóst genetikai tanácsadóba kell irányítani és az invazív vizsgálat lehetőségéről tájékoztatást kell adni. Az anyai életkor önmagában rossz hatékonyságú szűrő módszer és invazív beavatkozásokról történő döntés alapjául önmagában nem ajánlható, ha non-invazív prenatális szűrővizsgálat rendelkezésre áll. (II-2-A) [7, 9, 12]

Mindaddig azonban, míg a korszerű szűrővizsgálatok igénybevételének lehetősége hazánkban országosan egységesen nem biztosított, a 37 éves és annál magasabb anyai életkor esetén invazív magzati diagnosztika felajánlása javasolt azon várandósoknak, akik non-invazív szűrővizsgálaton nem vettek részt. (III-B) [22]

Ajánlás17

Az anyai vérben keringő szabad magzati DNS fragmentumok molekuláris genetikai vizsgálatán alapuló új prenatális teszt a magzat 21-es, 18-as és 13-as triszómiájának szűrésében, a számbeli kromoszóma-rendellenességekre emelkedett kockázatú várandósoknak ajánlható másodlagos szűrőteszt. Pozitív másodlagos szűrőteszt eredmény esetén hagyományos invazív beavatkozást igénylő magzati kromoszóma vizsgálat végzendő. (II-2-B) [9, 11, 17]

Ajánlás18

Mivel DNS alapú vizsgálatról van szó, a magyar genetikai törvény értelmében mind a mintavétel megelőzően, mind az eredmény közlésekor részletes (a szűrőteszt célja, érzékenysége, al-pozitivitása, a DNS kezelés, tárolás stb.) genetikai tanácsadás indokolt, amelyet klinikai genetikus végezhet. (III-B) [2]

II.1. Többes terhességekben történő szűrővizsgálatra vonatkozó ajánlások

Ajánlás19

A Down-kór kockázatbecslése többes terhességben kevésbé pontos, mint az egyes terhességekben. (II-1-B) [4, 18]

Ajánlás20

Az első trimeszteri tarkóredő mérés kettős vagy hármas terhességben is kivitelezhető, de a módszer szenzitivitása alacsonyabb, mint egyes terhességben. (II-2- B) [4, 10]

Ajánlás21

Többes terhességben a chorionicitás vizsgálata és megállapítása az első trimeszteri ultrahangvizsgálat során elvégzendő, ennek ismerete alapvető jelentőségű nemcsak a későbbi gondozási feladatok, de a Down-kór kockázatbecslésében is. (II-2-A) [4, 10]

Ajánlás22

A tarkóredő vastagság és anyai életkor alapján történő kockázatbecslés során terhesség-specifikus kockázat számítandó a monochorialis, és magzat-specifikus kockázat a dichorialis ikrekben. (II-3-C) [4]

Ajánlás23

Az első trimeszteri szérumszűrés kombinációja a tarkóredő vastagságának mérésével többes terhességben kis mértékben javítja a szűrés hatékonyságát, elsősorban a fals pozitív esetek arányának csökkentése révén. (II-3-B) [4]

Ajánlás24

A tarkóredő mérésén és első, valamint második trimeszteri szérumszűrésen alapuló integrált szűrés többes terhességekben prospektív tanulmányokban még nem vizsgált módszer. (III-C) [4]

Ajánlás25

A DNS alapú teszt vizsgálat kettős ikerterhességben ajánlható, de előzetes részletes tájékoztatás szükséges a teszt értelmezésének korlátairól is. (III-C) [17]

II.2. A szűrővizsgálat során kiemelt esetek további ellátására vonatkozó ajánlások

Ajánlás26

A szűrővizsgálatok során kiemelt magas kockázatú várandósokat genetikai tanácsadóba indokolt irányítani, ahol az ajánlható további diagnosztikus lehetőségekről megfelelő tájékoztatást kell nyújtani non-direktív módon, de a tanácskérők igényeinek megfelelően segítve a tanácskérők döntéshozatalát. (I-A) [4, 7, 12, 18]

Ajánlás27

Amennyiben a szűrést végző központ genetikai tanácsadóval, invazív magzati diagnosztikai ellátással nem rendelkezik, a szűrővizsgálat bevezetése előtt olyan központtal szükséges megállapodást kötni és azt írásban rögzíteni, ahol a magas kockázatú, szűréssel kiemelt várandósokat el tudják látni, invazív vizsgálatok végzésére felkészültek. (III-C) [2]

Ajánlás28

Az anyai életkor, előzményi adatok, első lépcsős szűrővizsgálatok alapján emelkedett kockázatú esetekben, az invazív vizsgálatokról történő tájékoztatással egyidejűleg, másodlagos (DNS-alapú) szűrőteszt lehetőségéről is indokolt a tájékoztatás genetikai tanácsadás keretében. (III-C) [17]

Ajánlás29

Invazív prenatális kromoszóma vizsgálat végzése csak a kromoszóma-rendellenességre emelkedett kockázatú terhességekben indokolt. (Ia-A) [12, 18]

Emelkedett kockázatról beszélünk, ha az ultrahangszűrés, kombinált, tripla, négyes, integrált teszt alapján a Down kór kockázata 1:250 (cut-off érték) vagy magasabb. (III-C) [16]

Ajánlás30

Invazív prenatális diagnosztika, citogenetikai vizsgálat több markeres szűrővizsgálaton alapuló kockázatbecslés eredménye nélkül csak azokban az esetekben jön szóba, ha a magzat kromoszóma-rendellenességének a kockázata egyéb tényezők miatt emelkedett: (III-C) [12]

– az anya vagy apa előző gyermekében/magzatában kromoszóma rendellenesség fordult elő, vagy valamelyikük olyan szerkezeti kromoszóma átrendeződés hordozója, amely emeli az utód kiegyensúlyozatlan kromoszóma- rendellenességének kockázatát, (II-2-C)

– az ultrahang szűrővizsgálat pozitív eredménye (lásd. fogalomtár), (II-2-C)

– 37 éves és annál idősebb anyai életkor esetén, ha a várandós bármilyen ok miatt non-invazív szűrővizsgálaton nem vett részt, (III-C)

– a fent megadott szempontokon kívül, invazív beavatkozás csak abban az esetben jön szóba, ha a beavatkozás kockázatáról, a non-invazív DNS alapú tesztek elérhetőségéről történt részletes tájékoztatást követően is ragaszkodnak a szülők a vizsgálathoz. (III-C)

II.3. Invazív mintavételre vonatkozó ajánlások

Ajánlás31

Pozitív szűrőteszt esetén, ahhoz, hogy definitív diagnózist kapjunk, az invazív vizsgálatok valamelyikét el kell végezni. A magyar törvénykezés szerint a terhesség 20. hétig szakítható meg, a diagnosztika elhúzódása esetén kivételesen a terhesség 24. hetéig szakítható meg, ha a magzat genetikai ártalmának valószínűsége eléri az 50%-ot. Ide soroljuk az étellel összeegyeztethető, de súlyos kromoszóma-rendellenességeket. A szülés utáni étellel összeegyeztethetetlen rendellenesség fennállása esetén a terhesség annak időtartamától függetlenül szakítható meg. Invazív vizsgálatot emiatt úgy és addig lehet kezdeményezni a várandós teljes körű felvilágosítása után, amíg biztosított, hogy a fenti szempontok érvényesüljenek. (Down-kór gyanú esetén a diagnosztikus vizsgálat eredménye a terhesség 23. hetéig elkészül). Ezt a szempontot a non-invazív vizsgálatok ajánlásakor is mérlegelni kell. (III-C) [3, 14]

III. Minőségbiztosítási kritériumok

Ajánlás32

A szűrésben részt vevő, ultrahangvizsgálatot végző szakembereknek megfelelő minőségi kontrollt és időnkénti auditot lehetővé tévő rendszerrel javasolt végezni a vizsgálatokat. Mivel az FMF által kidolgozott minőségbiztosítási rendszer az egész világon elfogadott, a MSZNT szükségtelennek tartotta saját minőségbiztosítási rendszer kidolgozását, és az FMF rendszerhez történő csatlakozást javasolja tagjai számára. (III-C) [20]

Ajánlás33

A 21-triszómia kockázatbecsléséhez használt NT mérést olyan vizsgáló helyekre indokolt korlátozni, ahol megfelelő gyakorlat, standardizált mérés és megfelelő ultrahang (UH) készülék rendelkezésre áll. A terhességi kor, anyai testsúly, etnikai hovatartozás, inzulin-dependens diabetes és a fogamzás módja (asszisztált reprodukciós technikák igénybevételével) a szűrővizsgálatot végzőkkel megosztandó információk, ugyanis ezeknek az adatoknak a figyelembevétele javíthatja a szűrés hatékonyságát. (II-2-A) [5, 12]

Ajánlás34

Az elvárható szenzitivitás és specificitás csak abban az esetben érhető el, ha mind az ultrahang-, mind a biokémiai vizsgálat a minőségbiztosítási kritériumok teljes mértékű betartásával történik, és biztosított a folyamatos audit. (II-2-C) [1, 5]

Ajánlás35

A laboratóriumi vizsgálatot végzőknek biztosítaniuk kell a tesztek belső és külső kontrollját, el kell végezniük a medián értékek felülvizsgálatát minimum évente egyszer, vizsgálniuk kell az intra- és inter-assay variációkat, meg kell adniuk az eszközök rutin kalibrálásának adatait. (III-C) [5]

Ajánlás36

Magyarországon a jelenlegi körülmények figyelembevételével is csak olyan szűrővizsgálat ajánlható, amelynek detekciós rátája eléri a 70%-ot, 5%-os fals pozitív arány mellett. (III-B) [16]

Ajánlás37

Az invazív beavatkozások magzati vesztesége és a beavatkozást végző tapasztalata, az évenként végzett beavatkozások száma fordított összefüggést mutat. Ezért ultrahang vezérelt invazív beavatkozásokat (amniocentézis, CVS, chordocentesis) csak megfelelő gyakorlattal és tapasztalattal rendelkező (pl. MSZNUT „C” jártassági igazolás) szülész-nőgyógyász szakorvosok végezzenek. (III-C) [20]

Ajánlás38

Évenkénti audit során indokolt a szűrővizsgálatok hatékonyságának vizsgálata, mely minimum a szűrővizsgálatok felismerési arányát és ál-pozitivitását tartalmazza. (III-B) [5]

Ajánlás39

A szűrővizsgálatot végző központ: meghatározza az eredmény adásához szükséges időt. Ajánlás: valamennyi szűrővizsgálat esetében a módszer részét képező utolsó vizsgálatot követő 7 napon belül. (III-C) [21]

Az eredményt írásos formában közli a várandóssal, pozitív teszt eredmény esetén genetikai tanácsadóba irányítja a várandóست. A várandósgondozást végző szakembereknek a gondozási könyvben indokolt rögzíteni a beutalás tényét. (III-C) [21]

IV. Invazív vizsgálat során nyert minta feldolgozása

IV.1. Chorionboholy-mintavétel (chorionbiopszia)

Ajánlás40

A mintavétel kromoszóma vizsgálat céljából a terhesség 11. hetétől végezhető. (II-3-B) [21]

Ajánlás41

Ajánlott eredményadási idő 14–21 nap között. (II-3-B) [22]

Ajánlás42

Az elfogadható ál-negatív, ál-pozitív arány: 0,02%, siker-arány: 99%. (II-3-B) [22]

Ajánlás43

A chorionbiopszia mintavétel elfogadható vetélési kockázata 1%. (II-3-B) [22]

IV.2. Magzatvíz mintavétel (amniocentesis)

Ajánlás44

A mintavétel kromoszóma vizsgálat céljából a terhesség 15. hetétől a terhesség 20. hetéig végezhető. (II-3-B) [21]

Ajánlás45

Magzatvíz mintavételből történő kromoszóma vizsgálat során ajánlott eredményadási idő: 14–21 nap között. (II-3-B) [22]

Ajánlás46

Magzatvíz mintavételből történő kromoszóma vizsgálat során az elfogadható ál-negatív, ál-pozitív arány: 0,02%, siker-arány: 99%. (II-3-B) [22]

Ajánlás47

A magzatvíz mintavétel elfogadható vetélési kockázata 0,5-1%. (II-3-B) [7]

IV.3. Magzati (köldök) vérvétel (chordocentézis)

Ajánlás48

Magzati köldökzsinór vérből történő kromoszóma vizsgálat során ajánlott eredményadási idő: 7–10 nap. (II-3-B) [22]

Ajánlás49

Magzati köldökzsinór vérből történő kromoszóma vizsgálat során az elfogadható ál-negatív, ál-pozitív arány 0,05%, siker-arány: 99%. (II-3-B) [22]

Ajánlás50

A chordocentézis elfogadható vetélési kockázata 1-2%. (II-3-B) [7]

IV.4. A magzati minta feldolgozása

A biológiai minta milyenségétől függően különböző módszerek jöhetnek szóba.

Ajánlás51

Chorionboholy minta: direkt preparálás + FISH együtt vagy direkt preparálás és hosszú idejű tenyésztés együtt (két vagy három külön sejttenyészet) vagy Q-PCR + hosszú idejű tenyésztés együtt (két vagy három külön sejttenyészet), vagy csak hosszú idejű tenyésztés (két vagy három külön sejt tenyészet). (II-3-B) [22]

Ajánlás52

Magzatvíz minta: hosszú idejű sejtenyésztés (két vagy három külön sejtenyészet), gyors diagnosztikai tesztként FISH, kvantitatív valós idejű PCR, fluoreszcens PCR. (II-3-B) [22]

Ajánlás53

Magzati vér: 72 órás tenyésztés, kiegészítésként gyors diagnosztikai tesztként FISH, kvantitatív valós idejű PCR, fluoreszcens PCR. (II-3-B) [22]

Megjegyzés: A gyorsdiagnosztikai teszteknel figyelembe kell venni, hogy ilyenkor csak a leggyakoribb számbeli kromoszóma-rendellenességekről kapunk információt, a teljes kromoszómaszerelvényről (egyéb számbeli és nagyobb szerkezeti rendellenességek) csak kariotypizálás során tájékozódhatunk.

Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák)

1. ábra: **Down kór prenatális szűrése és diagnosztikája** [saját fejlesztés]



