

Loote kromosoomihaiguste sünnieelne diagnostika: kokkuvõte II trimestri vereseerumi sõeltesti tulemustest Eestis

Mari Sitska, Tiia Reimand, Kai Muru –
TÜ Kliinikumi ühendlabor,
meditsiinigeneetika keskus

Võtmesõnad: sünnieelne diagnostika, II trimestri seerumiskriining, kaksik-/kolmiktest, *double/triple test*, Downi sündroomi skriining

Töös antakse ülevaade II trimestri vereseerumi biokeemiliste markerite sõeltesti (*doubletriple test* ehk kaksik-/kolmiktest) rakendamise tulemustest nooremas vanuserühmas ($\leq 35/37$) Eestis 8 aasta jooksul (1999–2006). Testiga alustati Tartus ja Tartumaal 1998. a sügisel, alates 2003. a tehakse testi kogu Eestis. 2006. aastal tehti Eestis sõeltesti keskmiselt 91%-le rasedatest (Tartu- ja Harjumaa $\sim 100\%$, Ida-Virumaa 48%). 1999–2006 on Eestis tehtud ühtekokku 60 970 vereseerumi sõeltesti. Positiivne testi tulemus oli 2904 juhul (4,76%) amniotsenteesi näidustuseks. Loote kromosoomianomaalia leiti 82 juhul (1 : 36), neist 37 (45%) juhul Downi sündroom (DS). Sünnieelse skriiningu tulemusel on DS-laste sünnisagedus Eestis vähenenud. Seega on II trimestri seerumiskriining Eestis olnud tulemuslik, kuid edasiseks edukaks tööks on vajalik senist sõeltestimise taktikat muuta. 2008. aastal on plaanis Eestis laiemalt rakendada I ja II trimestri integreeritud sõeltesti.

Loote kromosoomihaiguste (Downi sündroom jt) sünnieelne sõeltestimine käivitus Eestis 1995. a, kui alustati skriiningut vanuseriski näidustusel (ema vanus ≥ 35 a, alates 2004. aastast ≥ 37 a). Nooremas vanuserühmas käivitus sõeltestiprogramm alates 1998. a sügisest, kui alustati II trimestri vereseerumi biokeemiliste markerite uurimist (*double/triple test*), et selgitada välja riskirasedaid, kellel on suurenenud risk kromosoomihaigusega (eelkõige DS) või kaasasündinud anomaaliatega (peamiselt neuraaltoru avatud defektid, nt *spina bifida*) lapse sünniks.

II trimestri vereseerumi biokeemiliste markerite sõeltesti käivitas 1998. aasta sügisel TÜ lastekliiniku meditsiinigeneetika keskus koostöös TÜ naistekliiniku ja TÜ Kliinikumi ühendlaboriga. Esialgu tehti sõeltesti eeluuringuna vaid Tartus ja Tartumaal, 2000. aastast alustati Lõuna-Eestis (Jõgeva-, Põlva-, Valga-, Võru- ja Viljandimaa) ning Pärnumaal. 2001. aastal lisandusid Tallinn ja Harjumaa, 2002. aastal Viru-, Järva-, Lääne- ja Raplamaa. 2003. aastast alates tehakse testi kogu Eestis, välja arvatud Narva, kus alustati skriininguga alles 2006. a oktoobris.

Arikli eesmärgiks on anda ülevaade II trimestri vereseerumi sõeltesti rakendamise tulemustest Eestis 8 aasta jooksul (1999–2006).

Töökorraldus. Lähtudes sünnieelse diagnostika (SeD) metoodilisest juhendist (1), informeeriti naist eelnevalt uuringu olemusest ning test tehti ainult tema nõusolekul. Kirjalik nõusolek või keeldumine on fikseeritud raseda ambulatoorses kaardis.

Raseda informeerimiseks on 2004. aasta alul valminud voldik "Rasedate sõeluuring ema veres olevate biokeemiliste markerite alusel". Naistearsti vastuvõtul võeti 15.–16. rasedusnädalal 5 ml veeniverd ja koguti vajalikud andmed raseda kohta (vanus, kaal, rass jm). Eriti oluline on, et raseduse suurus määratakse ultraheliuuringu (UH) järgi, sest ebatäpne raseduse suurus muudab testi tulemusi.

Immuunanalüüsi laboris määrati kaks või kolm biokeemilist markerit. Kaksiktesti (*double test*) puhul määrati kaks markerit: α -fetoproteiin (AFP) ja kooriongonadotropiin (hCG). Kui lisaks määrati ka konjugeerumata östriooli (uE3), oli tegemist kolmiktestiga (*triple test*), mida riski täpsustamiseks tehti 25–30% rasedatel. Testide tulemuste tõlgendamiseks ja riski suuruse määramiseks kasutati arvutiprogrammi Prisca (*Siemens Medical Solutions Diagnostics*).

Laborid Eestis, kus tehakse seerumiskriiningut ja mis vastavad rahvusvahelistele nõuetele (4), on TÜ Kliinikumi ühendlabor (alustas 1998), OÜ Quattromed HTI Laborid (Tallinn, alustas 2001), Lääne-Tallinna Keskhaigla labor (alustas 2002), Ida-Tallinna Keskhaigla kesklabor (alustas 2004).

Positiivse testi tulemuse (suurenenud riski) korral suunati rase edasi geneetiku või naistearsti konsultatsioonile lisauuringute määramiseks (loote kromosoomianalüüs, UH).

Loote kromosoomiuuringu näidustused aastatel 1998–2005 olid seerumiskriiningu puhul järgmised:

1. Seerumiskriiningu positiivne tulemus: risk Downi sündroomi (trisoomia 21) suhtes 1 : 270 või suurem; risk Edwardsi sündroomi (ES) (trisoomia 18) suhtes 1 : 400 või suurem.
2. Kui hCG < 0,25 MoM, siis on ES risk 1 : 455; tegemist võib olla ka triploidiaga.
3. Kui üks järgmistest näitajatest (sõltumata kaksik- või kolmiktesti tulemustest) on järgmine:
AFP < 0,4 MoM (DS risk 1 : 60);
hCG < 0,36 MoM;
AFP > 2,5 MoM.

Alates 2006. aastast kehtivad loote kromosoomiuuringuks järgmised näidustused (2):

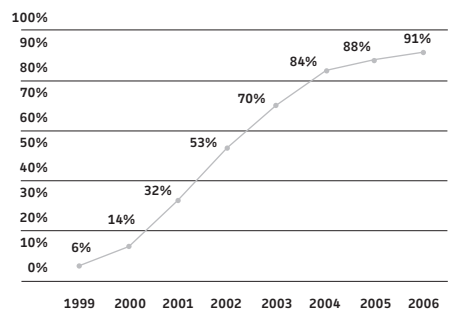
1. Seerumiskriiningu positiivne tulemus:
kui DSI risk on 1 : 270;
kui ESI risk on 1 : 100.
2. Kui risk on 1 : 400, siis tehakse UH, loote anomaaliate leidmisel tehakse AC.

Loote kromosoomiuuringu vajalikkust täpsustatakse geneetiku konsultatsioonil:

- AFP tõus üle 2,0 MoM;
- hCG tõus üle 3,0 MoM ja sõeltest negatiivne (anamneesi täpsustamine DSI riski selgitamiseks);
- AFP alla 0,4 MoM ja sõeltest korras;
- hCG alla 0,25 MoM (anamneesi täpsustamine ESI ja triploidia riski selgitamiseks);
- ESI risk 1 : 400 ja suurem.

TULEMUSED

Rasedate hõlmatus sõeltestiga on aasta-aastalt suurenenud: 1999. aastal tehti sõeltesti ainult 6%-le rasedatest, 2006. aastal keskmiselt 91%-le (vt jn 1). Piirkonniti on rasedate hõlmatus olnud aga üpris erinev: Tartumaal ja Harjumaal ligikaudu 100%; Saaremaal, Lääne-Virumaal, Võrumaal ja Pärnumaal 91–95%; Ida-Virumaal (koos Narvaga) 48%.



Joonis 1. Rasedate seerumiskriininguga hõlmatus.

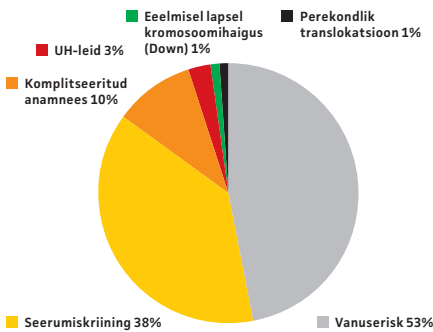
Aastatel 1999–2006 on Eestis tehtud noorem vanuserühmas (< 35/37 a) ühtekokku **60 970 vereseerumi sõeltesti**, sellest

- 26 249 TÜ Kliinikumi ühendlaboris,
- 17 847 Quattromed'i HTI laboris,

- 11 117 Lääne-Tallinna Keskaigla laboris,
- 6511 Ida-Tallinna Keskaigla kesklaboris.

Positiivne testi tulemus oli 2904 juhul (4,76%) loote kromosoomianalüüsi näidustuseks.

Seerumiskriiningu näidustusel on tehtud 38% kõikidest loote kromosoomiuuringute eesmärgil teostatud amniotsenteesidest (vt jn 2).



Joonis 2. Amniotsenteeside näidustused.

Loote kromosoomianomaalia leiti 82 juhul (1 : 35). Neist 37 (45%) juhul leiti trisoomia 21 (DS), 10 juhul trisoomia 18 (ES), 7 juhul triploidia, 1 juhul trisoomia 13 (Patau sündroom), 7 juhul sugukromosoomide anomaaliad, 13 juhul oli tegemist struktuursete aberratsioonidega, 7 juhul mitmesuguste muude aberratsioonidega.

Testi avastamise määr (detection rate, DR) on Downi sündroomiga loodete protsent, mis on avastatud vastavat sõeltesti (või sõeltestide kombinatsiooni) kasutades. Eestis oli DR perioodil 1999–2006 keskmiselt 57,8%. See on hea tulemus, kui arvesse võtta, et sõeltest käivitatus kogu Eestis alles 2003. aastal, olles seega kogu Eestis kasutusel ainult neli aastat. 2006. aastal oli DR 66,6%, mis on väga hea tulemus. Olgu märgitud, et ka 2005. aasta tulemus oli hea: DR 62,55%.

Valepositiivsete testide määr (false positive rate, FPR) on rasedate protsent, kellele skriiningu positiivse tulemuse alusel tehti

invasiivne protseduur (amniotsentees) loote kromosoomiuuringuks, kuid kelle lootel ei leitud DSi. Eestis oli FPR uuringuperioodi kohta keskmiselt 4,7%.

Seerumiskriiningul 1999–2006 sünnieelselt avastatud DSide arv. Sellel perioodil diagnoositi DS 37 juhul, samal ajavahemikul sündis nooremas (< 35/37) vanuserühmas 85 Downi sündroomiga last. Seega diagnoositi selles vanuserühmas sünnieelselt ainult 30,3% kõikidest DS-juhtudest. See tulemus ei ole rahuldav, kuid peab arvesse võtma, et seerumiskriiningut alustati Eestis alles 8 aastat tagasi ja kogu Eestis on ta kasutusel olnud ainult 4 aastat; rasedate keskmine hõlmatus sõeltestimisega kogu perioodil oli ainult 54%. Siinkohal tuleb märkida, et neljal viimasel aastal (2003–2006), kui rasedate hõlmatus seerumiskriininguga oli Eestis keskmiselt 83%, diagnoositi DS 31 juhul. See moodustab 51,6% kõikidest DS-juhtudest nooremas (< 35/37) vanuserühmas sellel perioodil. 2006. aastal (rasedate hõlmatus seerumiskriininguga 91%) diagnoositi nooremas vanuserühmas sünnieelselt juba 68% kõikidest DS-juhtudest.

Võrdluseks olgu märgitud, et vanuseriskirühmas, kus loote kromosoomiuuringu näidustuseks oli ainult naise vanus alates 35./37. a, on kogu skriininguperioodi vältel (1995–2006) DS diagnoositud sünnieelselt 91 juhul. Samal ajavahemikul sündis vanuseriskirühmas 43 DSiga last, seega diagnoositi sünnieelselt 68% kõikidest DS-juhtudest. Loote kromosoomihaiguste sõeltestimist vanuseriskigrupis (vanuses $\geq 35/37$) alustati Eestis 4 aastat varem (1995. a), olles kasutusel 12 aastat. 2006. aastal diagnoositi vanuseriskirühmas sünnieelselt juba 84% kõikidest DS-juhtudest. Seda tulemust võib pidada heaks!

AFP sisalduse suurenemine (>2,0 MoM) raseda vereseerumis leiti 1,7%-s testidest. Loote anomaaliatega oli tegemist 23 juhul, neist kõige sagedasemad olid neuuraaltoru kaasasündinud anomaaliad *spina bifida* ja anentsefaalia (8 juhtu).

ARUTELU

Kokkuvõttes võib öelda, et rasedate vereseerumi II trimestri sõeltest on Eestis töötanud edukalt. Üks peamisi kriteeriumeid, mille järgi hinnatakse sõeltestimise efektiivsust, on sünnieelselt diagnoositud Downi sündroomiga loodete arv, mida iseloomustab testi avastamise määr (DR). Kaksiktesti puhul on see kirjanduse andmetel 50–60%, kolmiktesti puhul 60–70% (3, 4).

Hinnates DR alusel II trimestri vereseerumi biokeemiliste markerite sõeltesti tulemuslikkust Eestis aastatel 1999–2006, oli see kogu perioodi kohta keskmiselt 57,8%, mis vastab kirjanduse andmetele. Testi avastamise määr on järjest suurenenud, olles sõeltesti rakendamise alguses 37,5%, 2006. aastal aga juba 66,6%, mis on väga hea tulemus. DRi kõrval hinnatakse sõeltesti tõhusust ka **valepositiivsete testide määra (FPR)** järgi. Eestis oli FPR kogu perioodi kohta keskmiselt 4,63%, mis on samuti võrreldav kirjanduse andmetega (3, 4).

Skriiningu efektiivsuse näitaja on ka **rasedate hõlmatus sõeltestiga**. II trimestri seerumiskriiningu puhul on hea tulemus, kui on hõlmatud vähemalt 90% rasedaid (4). 2006. aastal oli Eestis kaksik- või kolmiktestiga hõlmatud keskmiselt 91% rasedatest (sealjuures Harjumaal ja Tartumaal ca 100%).

Kui hinnata aga nooremas vanuserühmas (rasedad < 35/37 a) kogu perioodil (1999–2006) **kõikide sünnieelselt diagnoositud DSide arvu**, siis peab tõdema, et seerumiskriiningu rakendamine võimaldas sünnieelselt avastada ainult 30,3% kõigist DS-juhtudest. Võrreldes vanuseriskirühmaga, kus sünnieelselt avastati 68% kõigist DSidest, on tulemus tunduvalt halvem. Sellise erinevuse põhjuseks on kahtlemata see, et vanuseriskirühmas on SeD loote kromosoomiuuringuks toimunud juba 12 aastat (alates 1995). Seerumiskriining nooremas vanuserühmas käivitus kogu Eestis alles 2003. aastal, olles seega kasutusel arvestatavalt mitte kauem kui 4 aastat. Väga oluline on, milline osa raseda-

test on sõeltestimisega hõlmatud. Iga aastaga on hõlmatus suurenenud (vt jn 1) ning kahtlemata kajastub see skriiningu tulemustes. Kui vaadata ainult nelja viimase aasta (2003–2006) tulemusi, kui rasedate seerumiskriininguga oli hõlmatus Eestis keskmiselt 83%, siis avastati sünnieelselt nooremas vanuserühmas 51,6% DSidest, mis on juba parem resultaat. 2006. aastal, kui rasedate hõlmatus seerumiskriininguga oli 91%, diagnoositi nooremas vanuserühmas sünnieelselt juba 68% kõikidest DS-juhtudest.

Kogu skriininguperioodil sünnieelselt diagnoositud DSide protsent. Kogu DS-skriininguperioodil (1995–2006) on sünnieelselt Eestis diagnoositud 46,2% kõigist DSiga loodetest (sünnieelselt diagnoositi 134 DSi, sündis 156). Viimasel neljal aastal (2003–2006), kui rasedate seerumiskriininguga hõlmatus oli keskmiselt 83% ja vanuseriskirühma hõlmatus 69%, diagnoositi sünnieelselt juba 66,4% kõigist DSiga loodetest.

Kui varasematel aastatel arvati, et SeD on hea efektiivsusega siis, kui sünnieelselt on diagnoositud vähemalt 50% DSidest, siis arvestades üha paranevaid sõeltestimise võimalusi, on see tänapäeval (nn kehtiv standard, miinimumstandard) 60% ja tulevikus planeeritakse 75% (4–6). Selle poole peame ka meie püüdlema.

Samas, hinnates kogu sünnieelse skriiningu (1995–2006) toimet DSi sünnisagedusele Eestis, võib nentida, et sünnieelse skriiningu tulemusel on **DSi sünnisagedus Eestis vähenenud**. Enne sünnieelse skriiningu alustamist oli Eestis Downi sündroomi eeldatav sagedus sünnil ligikaudu 1 : 684. Kogu perioodil 1995–2006, kui Eestis on DSi skriinitud, on sünnieelselt diagnoositud 46,2% kõigist DSidest. Sünnieelse diagnostika tulemusel on selle perioodi DSi keskmine sünnisagedus 1 : 980. DSi ja ka muude kaasasündinud defektide (anomaaliade) sageduse vähenemist populatsioonis sünnieelse skriiningu tulemusel on täheldatud paljudes maades (7–9).

KOKKUVÕTE

Kokkuvõttes võib öelda, et II trimestri seerumiskriining on Eestis hästi töötanud: rasedate hõlmatud 2006. a oli 91% ja DR ca 67%. See on enam-vähem maksimum, mida võib II trimestri seerumiskriiningult oodata, ja võib öelda, et selle sõeltesti võimalused on seega ammendatud. Lähtudes senistest tulemustest (sünnieelselt diagnoositud DSide %), on selge, et veel paremate tulemuste saavutamiseks on Eestis vaja muuta senist sünnieelse diagnostika strateegiat ja taktikat. Tulemuste parandamiseks on vajalik valida uus sõeltestide kombinatsioon, mille DR on suurem. Kogu maailmas on kasutusel suur valik erinevaid skriiningustrateegiaid ja detailseid skeeme, mis olenevad kohalikest võimalustest (11–14). Arvestades Eesti võimalusi, nii olemasolevaid kui ka potentsiaalselt realiseeritavaid, sobib selleks I + II trimestri integreeritud sõeluuring, mille DR on 85–90% (11). Integreeritud test koosneb kahest etapist: I trimestril tehakse ultraheliskriining raseduse 12.–14. nädalal (NT), II trimestril seerumiskriining (kolmiktest: AFP; hCG; uE3). Kokku hinnatakse 4 markerit. Tulemused integreeritakse üheks riskihinnanguks, vastus saadakse II trimestril. See võimaldab raseda individuaalset riski täpsustada ja vähendab oluliselt invasiivsete protseduuride (amniotsenteesi) hulka. II trimestri seerumiskriining töötab Eestis hästi, kuid probleemsem on NT mõõtmine: I trimestri ultraheliskriiningu tegemine eeldab väga head ultraheliaparatuuri ja seda tohib teha arst, kes on läbinud FMFi (*Fetal Medicine Foundation* ehk Lootemeditsiini Fond) kursuse või saanud koolituse vastava kursuse läbinud spetsialisti käe all. Kuna 2007. aasta kevadel on Eesti Naistearstide Seltsi juhatus otsustanud atesteerida NTd mõõtvaid ultrahelispetsialiste, saab Eestis hakata rakendama integreeritud testi rahvusvaheliste nõuete kohaselt (15).

Väga tähtis on ka, et I + II trimestri integreeritud sõeluuring vähendab oluliselt invasiivsete protseduuride hulka. Kogu

maailmas on tendents vähendada invasiivseid protseduure, näiteks Taanis on nende arv 9 aasta jooksul vähenenud poole võrra: 11%-lt 5%-ni (16, 9). Eestis tehti 2006. aastal invasiivseid protseduure (amniotsenteesi, koorionbiopsia) 11%-l sünnitajatest, mis on tänapäeval kahtlemata liiga palju. Edaspidi on plaanis SeD taktikat Eestis muuta: vähendada oluliselt invasiivseid protseduure ainult vanuseriski näidustusel ja panna põhirõhk eelnevale sõeltestimisele. See on suund raseda **individuaalse riski** määramisele. Ainult vanuseriski loote kromosoomiuuringu näidustuseks ei peeta tänapäeval enam põhjendatuks, seetõttu on paljudes maades hakatud sõeltestima kõiki rasedaid ja selle tulemuste alusel hindama individuaalset riski, et selgitada loote kromosoomiuuringu vajadus (4, 13, 14).

TULEVIK

1. Alates 2008. aastast on plaanis Eestis laiemalt rakendada praktikasse I ja II trimestri integreeritud sõeltest (II trimestri seerumiskriining: kolmiktest + NT) võimalikult paljudes kohtades. Selle elluviimiseks on vaja tagada NT mõõtmine vastavuses FMFi nõuetega ja sisemine kvaliteedikontroll.
2. Kõigile rasedatele vanusest sõltumata tuleb pakkuda seerumiskriinikut (kolmiktest) ja määrata raseda individuaalne risk. Ainult vanuserisk loote kromosoomiuuringu näidustusena ei ole põhjendatud.
3. Juurutada Eestis järk-järgult I trimestri kombineeritud sõeltest (I trimestri seerumiskriining + NT). Eeluuringutega on alustatud TÜ Kliinikumi naistekliinikus.

TÄNUAVALDUS

Tööd on osaliselt rahastanud Eesti Haigekassa. Täname OÜd Quattromed HTI Laborid, Lääne-Tallinna Kesksaigla laborit, Ida-Tallinna Keskhaigla kesklaborit ja erahaiglat Nova Vita oma andmete esitamise eest ning dr Tarmo Reitsnikku (Siemens Medical Solutions Diagnostics) abi eest sõeltesti rakendamisel.

KIRJANDUS

1. Sünnieelne diagnostika. Metoodiline juhend. Eesti Naistearstide Seltsi Teataja 2005; nr. 24. lk.10–4.
2. ENS Teataja 2006; nr. 3. lk. 23.
3. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *Brit Med J* 1988;297:883–6.
4. Cuckle HS, Arbužova S. Multimarker maternal serum screening for chromosomal abnormalities. In: Milunsky A, ed. *Genetic disorders and the fetus*. John Hopkins University Press; 2004. p.795–835.
5. Muller F. French policy for prenatal Down's syndrome screening. *International Down's Syndrome Screening Group 7th International Conference Abstracts*; 27; 5–6 May 2006, Amsterdam.
6. Summers AM, Langlois S, Wyalt P, et al. Down's syndrome. *Can J Obstet Gynaecol* 2007;29:146–61.
7. Cuckle H. Extending antenatal screening in the UK to include common monogenic disorders. *Community Genetics* 2001;4:84–6.
8. Baird PA. Prenatal screening and the reduction of birth defects in populations. *Community Genetics* 1999;2:9.
9. Kjaergaard S, Hahnemann JM, Skibsted L, et al. Prenatal diagnosis in Denmark after the introduction of nuchal translucency screening. *Eur J Hum Genet* 2007;15(Suppl 1):22.
10. Milunsky A, Canick JA. Maternal serum screening for neural tube and other defects. In: Milunsky A, ed. *Genetic disorders and the fetus*. John Hopkins University Press; 2004. p.719–94.
11. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461–7.
12. Christiansen M, Larsen SO. An increase in cost-effectiveness of first trimester maternal screening programmes for fetal chromosome anomalies is obtained by contingent testing. *Prenat Diagn* 2002;22:482–6.
13. Wright D, Bradbury I, Cuckle H, et al. Three stage contingent screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006;26:528–34.
14. Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP. Sequential and contingent prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006;26:769–77.
15. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11–14 weeks. *Prenat Diagn* 2002;22:308–15.
16. Nagel HTC, Knegt AC, Kloosterman MD, et al. Prenatal diagnosis in the Netherlands, 1991–2000: number of invasive procedures, indications, abnormal results and terminations of pregnancy. *Prenat Diagn* 2007;27:251–7.

SUMMARY

Prenatal diagnosis of fetal chromosomal anomalies: a summary of trimester II serumscreening in Estonia

The current report provides a survey of 8-year experience of the serum screening of trimester II in Estonia in 1999–2006. Maternal serum screening (double/triple test) of women aged $\leq 35/37$ years started in autumn 1998 in Tartu, in 2000 in southern Estonia, in 2001 in Tallinn and only in 2003 in the whole of Estonia. In 2006, 91% of pregnant women in Estonia were monitored. The proportion of the pregnancies screened varied from 48% in eastern Estonia to ~100% in Tartu and Tallinn (the two biggest cities in Estonia).

During the 8 years (1999–2006) altogether 60 970 screening tests were performed. Positive serum screening was an indication for amniocentesis (fetal karyotyping) in 2904 (4.76%) cases. Chromosomal abnormalities were detected in 82 (1:36) cases, and Down's syndrome (DS) in 37 (45%) cases.

Detection rate (DR) i.e. the proportion of fetuses affected by Down's syndrome, identified by a screening test or a combination of screening tests. In the study period (1999–2006) the DR of serum screening (double/tri-

ple test) in Estonia was 57.8%. In this period 30.3% of DS cases in the age group under 35/37 years were diagnosed prenatally. In the advanced maternal age risk group chromosome anomalies have been screened since 1995. During the 12-year period 68% of the DS cases were diagnosed prenatally.

Incidence of Down's Syndrome has decreased in Estonia after the introduction of prenatal screening was started: the provisional incidence of DS was 1: 684 and after prenatal screening (1995–2006) the incidence of DS is 1: 980 in live birth. During the period 1995–2006 when prenatal diagnosis was used in Estonia 46.2% of DS cases were diagnosed prenatally.

We consider our experience in serum screening successful but a more efficient screening strategy is needed in the future. In 2008 an integrated test providing risk assessment in trimester II (triple test) in combination with nuchal translucency in trimester I will be introduced in Estonia.

mari.sitska@kliinikum.ee