

Die Fetal Medicine Foundation Deutschland e.V. (FMF)

Durchführung einer qualifizierten Ersttrimester-Fehlbildungsdiagnostik

Bernd Eiben (1) und Christian Thode (2)

(1) Institut für Klinische Genetik Nordrhein, Essen; (2) Labor WagnerStibbe, Göttingen

Nach verschiedenen Konsensustreffen im Jahre 2001/02 mit Teilnehmern aus Perinatalmedizin, Gynäkologie, Labormedizin, Humangenetik und medizinischen Firmen hat sich im März 2002 in Frankfurt am Main die Fetal Medicine Foundation Deutschland gegründet. Diese ist ein gemeinnütziger Verein, dessen Ziel die Etablierung, Organisation und Qualitätsüberprüfung einer standardisierten Ersttrimester-Untersuchung bei Schwangeren ist (www.fmf-deutschland.info).

Die Durchführung einer **qualifizierten Ersttrimester-Fehlbildungsdiagnostik** ermöglicht die

- frühe Bestätigung einer unauffälligen fetalen Anatomie
- Vermeidung invasiver Eingriffe bei hoher negativer Vorhersagewahrscheinlichkeit
- Identifizierung von Hochrisikogruppen und gezielte Diagnostik von Feten mit Verdacht auf
- Chromosomenanomalien
- Herzfehlern
- genetische Syndrome
- Skelettanomalien

Die FMF-Deutschland orientiert sich hierbei an den Maßstäben der englischen FMF, wobei jedoch die Besonderheiten des deutschen Gesundheitssystems Berücksichtigung finden müssen. Der Vorstand der FMF-Deutschland setzt sich gegenwärtig zusammen aus 4 Gynäkologen, 2 Labormedizinern und einem Humangenetiker. Bei den Auditoren der FMF-Deutschland handelt es sich um erfahrene Ultraschaller zertifiziert von der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) Stufe II und Stufe III.

Im Rahmen der regulären Schwangerschaftsvorsorge sollen Frauen und Paare selbstbestimmt und informiert darüber entscheiden können, welche vorgeburtlichen Untersuchungen sie in Anspruch nehmen. Ohne vorherige Aufklärung der Betroffenen sollten derartige pränataldiagnostische Verfahren grundsätzlich nicht angewandt werden. Dabei ist auch das Recht der Betroffenen zu achten, nicht wissen zu wollen, ob ihr Kind möglicherweise mit einer Behinderung zur Welt kommt.

Mit der Ersttrimester-Untersuchung kann jeder Schwangeren die Möglichkeit einer Risikoevaluierung anhand eines nicht-invasiven Tests geboten werden. Dies ist jedoch nur mittels einer standardisiert durchgeführten Untersuchung und Beratung möglich. Es ermöglicht jeder Schwangeren – über das bisher alleinig gewertete Altersrisiko hinaus – ihr individuelles Risiko darzustellen und ihre persönlichen Schlüsse für oder gegen die Inanspruchnahme einer invasiven Diagnostik zu ziehen. Dabei ist die qualifizierte Beratung von höchster Bedeutung.

Ersttrimester-Untersuchung

Die vollständige Ersttrimester-Untersuchung besteht aus einer qualifizierten Beratung, einer qualifizierten Ultraschalluntersuchung des Feten mit Nackentransparenzmessung (NT) zwischen SSW 11 und 14 und der Bestimmung der biochemischen Parameter freies β -hCG und PAPP-A aus dem mütterlichen Serum.

Hierdurch könnten bei strenger Beachtung der Qualitätskriterien ca. 90% der am häufigsten vorkommenden Aneuploidien (Tris. 13, 18, 21, Monosomien X und Triploidien) bei einer Test-auffälligen Rate von 5% und einem cut-off Wert von $> 1:300$ als Risikogruppe beschrieben werden (Nicolaidis 2003). Auch in der Praxis lassen sich diese in internationalen Studien gewonnenen Ergebnisse verifizieren (Eiben & Glaubitz 2005).

Im Gegensatz zu früheren Untersuchungsmethoden, die jeder Arzt ohne spezielle Kenntnisse durchführen konnte, soll bei diesem Verfahren ein definierter Qualitätsstandard angeboten werden. Erzielt wird dieser Standard durch einen **Zertifizierungsprozess**, der weitgehend von der bereits existierenden FMF-England übernommen, jedoch den deutschen Verhältnissen und der dort bestehenden Versorgungslage angepasst wurde. Standardisierte Ersttrimester-Untersuchungen schließen die theoretische und praktische Ausbildung von Ärzten, die Ultraschalluntersuchungen oder biochemische Untersuchungen durchführen, als auch deren weitere regelmäßige Qualitätsüberprüfung ein.

Die FMF-Deutschland veranstaltet regelmäßig theoretische und praktische Kurse zum Erwerb eines Zertifikates für das Ersttrimester-Screening (11-14 SSW). Die Termine werden im Internet veröffentlicht. Außerdem können in verschiedenen Ausbildungszentren der FMF-Deutschland die speziellen praktischen Ultraschallkenntnisse vertieft werden.

Die Ultraschalluntersuchung sollte nur von erfahrenen Ultraschallern durchgeführt werden, die sich zusätzlich noch über die oben erwähnten Kurse weitergebildet haben, ihre Kenntnisse jährlich über ein obligates Audit überprüfen lassen und eine entsprechend leistungsfähige gerätetechnische Ultraschallausstattung haben.

Auch die FMF-zertifizierten Labore müssen nach Teilnahme an diesen FMF-Kursen die biochemischen Untersuchungen mit zertifizierten Analysemethoden durchführen. Die Risikoberechnung muss mit einer durch die FMF-zertifizierten Software erfolgen. Die Labore werden ein Mal pro Jahr in einem obligaten Audit von der FMF überprüft. Mit der Zertifizierung verpflichtet sich der Zertifikatinhaber darüber hinaus, seine Follow-up-Daten der FMF-Deutschland zur Verfügung zu stellen.

Um zertifiziert zu bleiben, ist die Anerkennung und Teilnahme an einem permanenten Qualitätssicherungsprogramm Pflicht. Das Qualitätssicherungsprogramm sieht regelmäßige jährliche Einsendungen von bestimmten Messwerten (NT incl. SSL, PAPP-A und freies β -hCG) und Ultraschallbildern an die FMF-Deutschland vor. Die Zertifizierung ist personengebunden und nicht auf Abteilungen oder Praxen übertragbar. Somit sind auch die Messwerteverteilung und die Ultraschallbilder für das jährliche Audit persönlich zu dokumentieren. Andernfalls kann keine Re-Zertifizierung erfolgen. Sollten erhebliche Defizite im Audit auffallen, kann eine Re-Zertifizierung von einer erfolgreichen Nachschulung abhängig gemacht werden.

Eine zentrale Bedeutung hat die Risikoberechnungssoftware. Die hierin

verarbeiteten Algorithmen sind in allen FMF-zertifizierten Risikoberechnungsprogrammen gleich. Diese stehen ausschließlich FMF-zertifizierten Kolleginnen und Kollegen zur Verfügung. Nur innerhalb der Zertifizierungszeit kann auf diese FMF-Software zur Risikoermittlung zugegriffen werden.

Organisation des kontinuierlichen jährlichen Audits

Seit 2003 werden die im Rahmen der kontinuierlichen jährlichen Qualitätskontrolle des Ersttrimester-Screenings notwendigen Audits der Untersucher von der FMF-Deutschland EDV-unterstützt durchgeführt. Nach erfolgreicher Fortbildung mit bestandener theoretischer und praktischer Prüfung werden die Ultraschaller in die zentrale Datenbank der FMF-Deutschland aufgenommen. Bei Aufnahme in die Datenbank wird die Dauer des ersten Zertifizierungszeitraumes festgelegt. Dieser kann 6 oder 12 Monate betragen.

Die Audit-/Zertifizierungsstelle generiert 12 Wochen vor Ende des jeweiligen Zertifizierungszeitraumes Anschreiben, mit denen die Ultraschaller zum bevorstehenden Audit eingeladen werden. Die von den Untersuchern eingesandten Ultraschallbilder werden im Audit-Modul der Datenbank erfasst. Je Bild wird eine Bearbeitungsnummer vergeben und das Bild mit einem entsprechenden Barcode-Aufkleber gekennzeichnet. Der Barcode ist so aufgebaut, dass eine eindeutige Zuordnung von Bild, Datensatz und Ultraschaller in der Datenbank gewährleistet ist. Das Verfahren führt zu einer Anonymisierung der Bilder. Die einem Ultraschaller zugehörigen Exportdatensätze der Audit-Module der Risikokalkulationsprogramme werden ebenfalls in die Datenbank eingelesen.

Die registrierten und anonymisierten Ultraschallbilder werden auf die Auditoren verteilt und diesen per Post zugeleitet. Die ersten Auditoren sind FMF-zertifiziert und Mitglieder der DEGUM, Stufe II. Jedem der Auditoren steht ein Programmmodul zur Auswertung der Bilder nach den Kriterien Schnittebene, Vergrößerung,

Amniondarstellung, Kopfhaltung, Messkreuzplatzierung und ein Verbindungsmodul zur Online-Kommunikation mit der zentralen Datenbank zur Verfügung. Die Auditoren importieren die zu beurteilenden Datensätze auf ihren lokalen Rechner, führen die Beurteilung durch und exportieren die Ergebnisse in die zentrale Datenbank. Der Datentransfer erfolgt unter Beachtung der einschlägigen Datenschutzbestimmungen. Die begutachteten Ultraschallbilder werden hier nach an die Audit-/Zertifizierungsstelle zurückgesandt.

Nach Integration der Daten in die Datenbank erfolgt eine Vorauswertung. Entsprechen die Bilder nach der Begutachtung durch die ersten Auditoren nicht der geforderten Qualität, so werden die Bilder an einen zweiten Auditor versandt. Die zweiten Auditoren sind FMF-zertifiziert und Mitglieder der DEGUM, Stufe III. Sie verfügen ebenfalls über eine Online-Anbindung an die zentrale Datenbank und führen die Begutachtung der Bilder wie oben beschrieben durch.

Nach Abschluss der Beurteilungen werden Berichte für jeden am Audit teilnehmenden Untersucher generiert. Im Bericht werden die Ergebnisse der Bildbeurteilung im Detail (Punktescore) dargestellt und zusammenfassend bewertet. Bei erfolgreicher Teilnahme am Audit wird der Zertifizierungszeitraum um 12 Monate verlängert. Werden Qualitätsmängel erkannt, wird die Zertifizierung vorläufig um 6 oder ggf. um 3 Monate verlängert. Die Teilnahme an Refresherkursen bzw. Hospitationen werden empfohlen.

Inzwischen sind in Deutschland über 3000 Gynäkologinnen, 15 Humangenetiker und 26 medizinische Labore FMF zertifiziert. Die Zertifizierung umfasst mittlerweile auch neue Ultraschallmarker wie nasal bone, ductus venosus flow und Tricuspedalklappen-Regurgitation. Da diese Marker wesentlich schwerer darzustellen sind, sollte deren Messung nur durch besonders erfahrene Ultraschaller durchgeführt werden. Durch Einbeziehung dieser Marker kann die Detektionsrate für die o.g. chromosomalen

Veränderungen und Fehlbildungen weiter erhöht werden bei gleichzeitiger Verringerung der Test-auffälligen-Rate (Falcon et al. 2006).

Durch dieses von der FMF-Deutschland eingeführte System der Qualitätsförderung für Ersttrimesteruntersuchungen ist es erstmals gelungen, einen akzeptierten fachübergreifenden Qualitätsstandard zu schaffen. Die aus vielen Studien bekannte hohe Sensitivität und Spezifität dieser Methode hat zu einem Überdenken der Indikationsstellung zur Amniocentese und Chorionzottenbiopsie geführt. Hierdurch kann die Zahl der invasiven Eingriffe zur Chromosomenanalyse z.B. aufgrund der maternalen Altersindikation und damit direkt auch die Zahl der eingriffsbezogenen Aborte abgesenkt werden. Auch angesichts der zunehmend kostenintensiven Medizin bei abnehmenden finanziellen Ressourcen im Gesundheitsbereich hilft ein modernes Screening, die verbleibenden Möglichkeiten gezielt zum Wohle der Schwangeren einzusetzen.

Literatur

Eiben B, Alkier R, Denk R, Ellis A, Grunow G, Hackeloer B-J et al. ((2002) On Perinatal Risk Precision in the First Trimester of Pregnancy in Relation to Nuchal Translucency and Biochemical Analysis of Maternal Serum. *Clinical Laboratory* 48 421-423

Eiben B, Glaubitz R (2005): First-trimester screening: an overview. *J Histochem Cytochem*. 53: 281-3.

Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides K H (2006) Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 11+ to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27: 151-155.

Nicolaides K H (2003) Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21: 313- 321.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Bernd Eiben
Institut für Klinische Genetik Nordrhein
Willy Brandt Platz 4
45127 Essen
eiben@eurogen.de

Dr. Christian Thode
Labor WagnerStibbe
Werner von Siemens Str. 8-10
37077 Göttingen