

B. Eiben¹ · C. Thode² · E. Merz³

¹ Institut für Klinische Genetik und Labormedizin Rhein/Ruhr, Amedes-Group, Essen

² MVZ wagnerstibbe für Laboratoriumsmedizin,
Gynäkologie, Humangenetik und Pathologie GmbH, Göttingen

³ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt/M.

Das Ersttrimesterscreening und die neue Risikoberechnungs- software der Fetal Medicine Foundation Deutschland

Schwangere Frauen sollen selbstbestimmt und informiert darüber entscheiden können, welche vorgeburtlichen Untersuchungen sie in Anspruch nehmen wollen. Spätestens seit Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetz ist klar, dass ohne vorherige Aufklärung und Beratung der Betroffenen pränataldiagnostische Verfahren grundsätzlich nicht angewandt werden dürfen.

Mit der Ersttrimesteruntersuchung kann jeder Schwangeren die Möglichkeit einer individuellen Risikobestimmung zum möglichen Auftreten der häufigsten Aneuploidien anhand eines nichtinvasiven Tests geboten werden. Es ermöglicht der Schwangeren, ihr individuelles Risiko darzustellen und ihre persönlichen Schlüsse für oder gegen die Inanspruchnahme einer invasiven Diagnostik zu ziehen. Dabei ist eine qualifizierte Beratung unter Berücksichtigung der Rechts auf Nichtwissen, eine qualifizierte Ultraschall- und biochemische Untersuchung sowie eine qualifizierte Risikoberechnung von höchster Bedeutung.

Ersttrimesterscreening und FMF Deutschland

Da die Ultraschalluntersuchung nur von erfahrenen Ultraschallspezialisten durchgeführt werden sollte, die sich speziell hierfür weitergebildet haben, ihre Kenntnisse jährlich über ein obligates Audit überprüfen lassen und eine entsprechend leistungsfähige gerätetechnische Ultraschal-

ausstattung haben, ist die Qualifizierung von Gynäkolog(inn)en eines der Hauptziele der Fetal Medicine Foundation Deutschland (FMF-D) seit ihrer Gründung 2002. Mittlerweile haben sich etwa die Hälfte der deutschen Gynäkolog(inn)en diesem Qualitätssystem angeschlossen [2]. Hierdurch wiederum konnte mehreren Hunderttausend Schwangeren ein valider Test zur individuellen Risikobetrachtung für Chromosomenveränderungen und Herzfehler usw. ermöglicht werden.

Die Berechnung des individuellen Risikos für ein Kind mit Trisomie 21 sowie mit Trisomie 13 oder 18 erfolgt im deutschsprachigen Raum meist mit dem Berechnungsprogramm PRC der FMF-D. Variablen hierin sind das maternale Alter die Scheitel-Steiß-Länge, die Nackentransparenz, die biochemischen Parameter freies β -HCG (Humanchoriongonadotropin) und PAPP-A („pregnancy-associated plasma protein-A“) sowie ggf. Angaben zur Ossifikation des Os nasale und weitere anamnestische Angaben. Seit 2007 kann allen FMF-D-zertifizierten Gynäkolog(inn)en diese CE-zertifizierte Software zur Risikokalkulation kostenfrei zur Verfügung gestellt werden. Schon die erste Version (PRC 1.0) beruhte auf einer Datenbasis von 70.481 abgeschlossenen Schwangerschaften [4]. Dieser deutsche Algorithmus wird mittlerweile auch in vielen anderen Ländern verwendet und hat sich als sehr zuverlässig erwiesen [1].

Neues Risikoberechnungsprogramm PRC 2.0

Durch die systematische Sammlung anonymisierter Daten im Rahmen der Zertifizierungsaudits für Untersucher und Labore konnte die FMF-D ihren Datenpool in den vergangenen Jahren deutlich erweitern. Dieser umfasst gegenwärtig 123.546 unauffällige Schwangerschaften ohne Chromosomenveränderungen der geborenen Kinder sowie 500 Fälle mit Trisomie 21 und 159 Fälle mit Trisomie 13 oder 18. Diese große Datensammlung wurde aus den Auditdaten der vergangenen Jahre ermittelt. Aus diesem Pool konnte der bestehende Algorithmus in 2010 mit dem Ziel reevaluiert werden, die Zahl der auffälligen Befunde insgesamt zu reduzieren, die Falsch-positiv-Rate (FPR) in allen Gewichtsklassen zu harmonisieren und die Risikoschätzung hinsichtlich maternaler Einflussfaktoren zu individualisieren. In PRC 2.0 wurde die maternale Serumkonzentrationen der biochemischen Marker freies β -HCG und PAPP-A durch eine nichtlineare Regression an das mütterliche Gewicht angepasst [5].

Da in PRC 1.0 keine gewichtsadjustierten biochemischen Konzentrationen verwendet wurden, war für die Einbeziehung des mütterlichen Gewichts die Konstruktion neuer Referenzbänder als Basis für die Transformation der Einzelwerte auf DoEs („degree of extremeness“, standardisierte Abweichung vom zugehörigen geglätteten Mittelwert) erforderlich. Vergli-

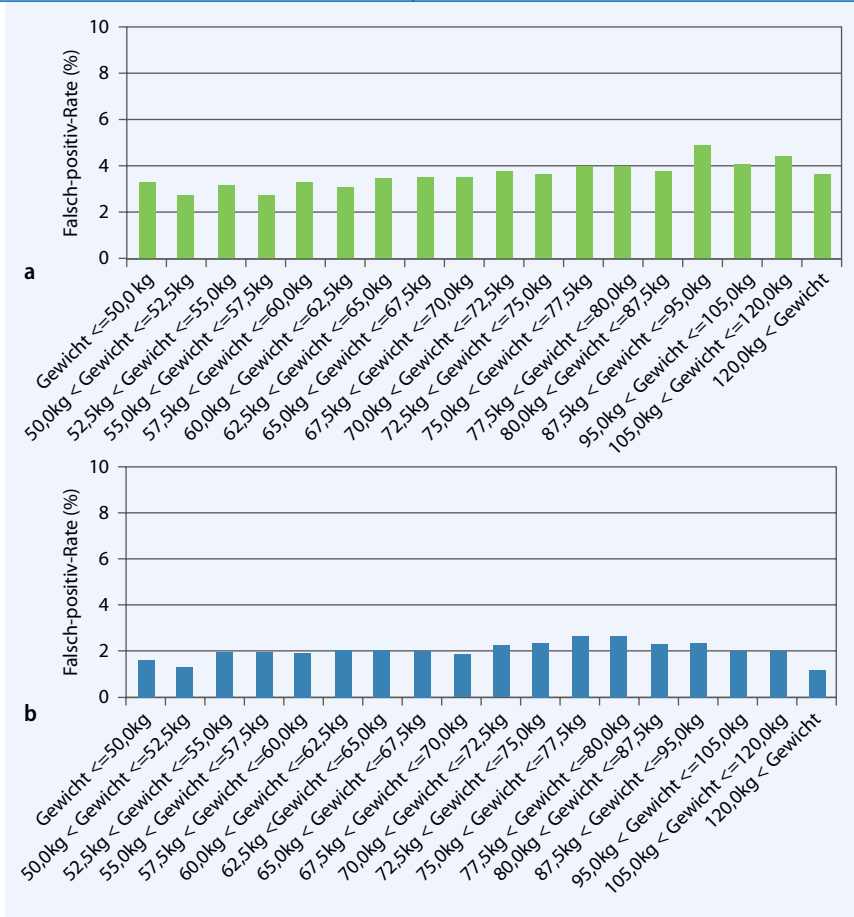


Abb. 1 **a** Darstellung der Falsch-positiv-Rate bei der Prädiktion einer Trisomie 21 in Abhängigkeit vom mütterlichen Gewicht unter Berücksichtigung eines Cut-off-Niveaus von 1:150 [5]. **b** Darstellung der Falsch-positiv-Rate bei der Prädiktion einer Trisomie 13/18 in Abhängigkeit vom mütterlichen Gewicht unter Berücksichtigung eines Cut-off-Niveaus von 1:150 [5]

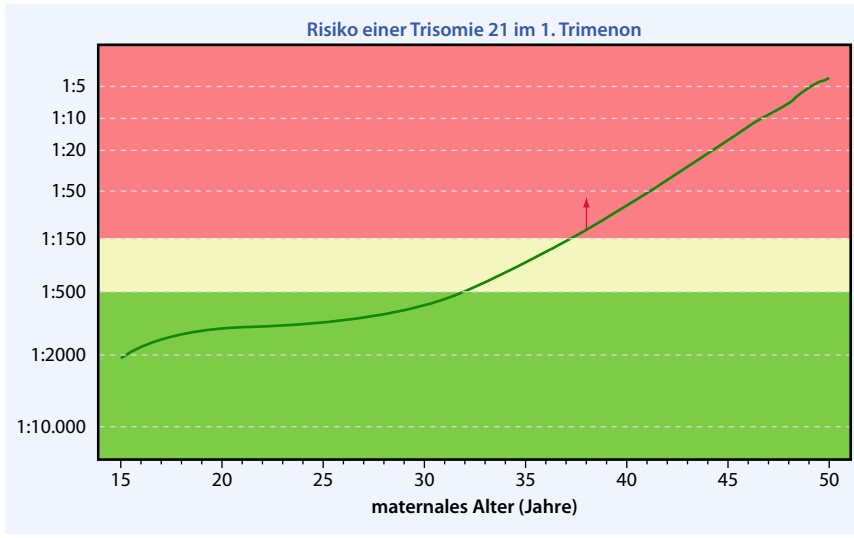


Abb. 2 Darstellung des kalkulierten Trisomie-21-Risikos in Form einer Ampelgraphik. Rot Hohes Risiko, gelb mittleres Risiko, grün niedriges Risiko. Hier: hohes Risiko bei einer 38-jährigen Schwangeren

chen mit den herkömmlich verwendeten MoMs („multiple of median“) sind DoEs als aussagekräftiger zu werten, da diese die Varianz des Kurvenverlaufs berücksichti-

gen. Durch die Angabe eines DoEs lässt sich auch ohne Statistikkenntnisse sofort erkennen, ob sich der gemessene Wert innerhalb oder außerhalb der Spannweite

des zugehörigen Referenzbandes befindet. Bei einem Ergebnis von größer +1,0 DoE liegt der Wert oberhalb der 95. Perzentile, bei Werten kleiner -1,0 DoE unterhalb der 5. Perzentile des jeweiligen Referenzbandes. Durch die Gewichtsadjustierung der DoEs wurde erreicht, dass die FPR in allen Gewichtsklassen auf gleichem Niveau liegen. Dieses war beim alten Algorithmus nicht gegeben und führte speziell beim Trisomie-13/18-Risiko in Einzelfällen bei starker Adipositas zu erhöhten Risiken. Die **Abb. 1** zeigt die FPR für die Trisomie 21 in Abhängigkeit von der jeweiligen Gewichtsklasse. Die Auswirkungen bei Zunahme des mütterlichen Gewichts auf das Gesamtrisiko ist in **Tab. 1** aufgeführt. Die Ergebnisse werden mit den entsprechenden Risiken, errechnet mit der ersten Version von PRC, und dem Algorithmus der FMF-UK verglichen.

Verschiedene Korrekturfaktoren

In PRC 2.0 werden die biochemischen Marker jetzt auch in Hinblick auf den Nikotinkonsum (**Tab. 2**) und die ethnische Herkunft der Schwangeren (**Tab. 3**) korrigiert. Auch hier sind die Vergleichsrisiken mit PRC 1.1 und dem Algorithmus der FMF-UK aufgeführt. Es zeigt sich, dass sowohl der Raucherstatus als auch die ethnische Herkunft Einfluss auf das adjustierte Trisomierisiko haben.

Ampelschema zur Ergebnismitteilung

Das adjustierte Risiko wird innerhalb eines Ampelschemas eingeordnet. Innerhalb dieses Schemas existieren 3 Bereiche: ein unauffälliger (grün), ein intermediärer (gelb) und ein auffälliger (rot) Bereich. Liegt das Risiko im gelben oder roten Bereich, so sollte mit der Schwangeren weitergehende diagnostische Maßnahmen erörtert werden. Liegt das Risiko im grünen Bereich, so ist von einem vergleichsweise geringen Risiko auszugehen, sodass weitere Untersuchungen i. Allg. nicht erforderlich sind.

Im Ampelschema wurden die Grenzen der 3 unterschiedlichen Risikobereiche neu bestimmt (**Tab. 4**). Der Cut-off für den auffälligen (roten) Bereich wurde auf 1:150 festgelegt. Für die Trisomie 21

wird bei diesem Cut-off eine Detektionsrate (DR) von 86,2% bei einer Falsch-positiv-Rate (FPR) von 3,51% erzielt. Liegt ein Risiko von ungünstiger als 1:151 vor, sollte in einer Beratung unter Berücksichtigung der individuellen Situation der Schwangeren die Durchführung einer invasiven Diagnostik zur Abklärung einer Chromosomenstörung erörtert werden. Bei der Trisomie 13/18 liegt die DR bei einem Cut-off von 1:150 bei 83,0% bei einer FPR von 2,07%.

Der intermediäre (gelbe) Bereich erstreckt sich von 1:151 bis 1:500. Liegt das Ergebnis der Risikoschätzung in diesem Bereich, soll der Schwangeren die Durchführung einer zusätzlichen detaillierten Ultraschalluntersuchung angeboten werden.

Im roten und gelben Bereichen finden sich 93,4% aller Trisomien 21 bei einer FPR von 9,82%. Liegt ein Risiko im grünen Bereich, so sind im Regelfall keine weiterführenden diagnostischen Maßnahmen erforderlich. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass es sich hierbei nur um eine Risikoschätzung und nicht um eine konkrete Berechnung handelt und somit ein falsch-negativer Befund nicht ausgeschlossen werden kann. Ein Beispiel für die Einordnung des kalkulierten Trisomie-21-Risikos in die Ampelgraphik zeigt

■ **Abb. 2.**

Veränderte Cut-off-Bereiche

In der täglichen Routine des Ersttrimesterscreenings kombiniert der neue Algorithmus der FMF Deutschland zur Abschätzung des Trisomie-21/13/18-Risikos sehr günstige Werte für die Fehlklassifikationsraten mit hoher Stabilität der FPR selbst gegenüber extremen Abweichungen des mütterlichen Körpergewichts vom Durchschnitt.

Vergleicht man die Auswirkungen von PRC 2.0 mit den Ergebnissen des bisherigen Algorithmus PRC 1.0, so ergibt sich folgendes Bild:

Bei PRC 1.0 wurde als Cut-off für den roten Bereich 1:230 gewählt. Bei einer FPR von 5% ergab sich eine DR für die Trisomie 21 von 85,6%. Durch die Veränderung des Cut-offs in PRC 2.0 für den roten Bereich auf 1:150 bei einer FPR von 3,51% kann die Anzahl der angebotenen differenzialdiagnostischen invasiven Maß-

medgen 2011 · 23:453–456 DOI 10.1007/s11825-011-0303-y
© Springer-Verlag 2011

B. Eiben · C. Thode · E. Merz

Das Ersttrimesterscreening und die neue Risikoberechnungssoftware der Fetal Medicine Foundation Deutschland

Zusammenfassung

Das Ersttrimesterscreening zur Risikobestimmung für Trisomie 21, 18 und 13 hat sich in den letzten 10 Jahren in Deutschland etabliert. Die optimale Durchführung setzt die Einhaltung bestimmter Messkriterien voraus sowie die Benutzung evaluierter Risikoberechnungsprogramme. Die individuelle Risikoberechnung erfolgt im deutschsprachigen Raum meist mit dem Berechnungsprogramm PRC der Fetal Medicine Foundation Deutschland (FMF-D) unter Verwendung der Angaben zum maternalen Alter, zur Scheitel-Steiß-Länge, zur Nackentransparenz, zum freien β -HCG (Humanchoriongonadotropin) und zum PAPP-A („pregnancy-associated plasma pro-

tein-A“). PRC 2.0 berücksichtigt zusätzlich den Nikotinkonsum, die ethnische Herkunft und das mütterliche Gewicht. Durch die neuen Version des Berechnungsprogramms PRC 2.0 konnte die Trisomie-21-, -18- und -13-Detektionsrate erhöht werden bei gleichzeitiger Senkung der Falsch-positiv-Raten. Diese Ergebnisse werden verglichen mit den Ergebnissen aus der vorherigen Version von PRC und denen des englischen Algorithmus.

Schlüsselwörter

Ersttrimesterscreening · Nackentransparenz · Beta-HCG · PAPP-A · Trisomie 21

First-trimester screening and the new risk-evaluation software from the Fetal Medicine Foundation Germany

Abstract

First-trimester screening for the risk evaluation of trisomy 21, 18 and 13 has become established in Germany over the last 10 years. Optimal implementation requires the use of certain measurement criteria in ultrasound, as well as the use of an evaluated risk calculation program. In Germany, individual risk calculation is mostly performed using the PRC calculation program from the Fetal Medicine Foundation Germany (FMF-D), implementing data on maternal age, crown-rump length, nuchal translucency, free β -HCG and PAPP-

A concentrations. PRC 2.0 also takes nicotine consumption, ethnicity and maternal weight into consideration. By using this new version, trisomy 21, 18 and 13 detection rates could be increased while reducing false positive rates. These results are compared with the results of the previous version of PRC and those of the English algorithm.

Keywords

First-trimester screening · Nuchal translucency · HCG-beta · PAPP-A · Trisomy 21

Tab. 1 Risiken für die Trisomie 21 in Abhängigkeit vom mütterlichen Gewicht^a

Maternales Gewicht	PRC 2.0 (FMF-D) (Cut-off 1:150, FPR 3,51%)	PRC 1.1 (FMF-D) (Cut-off 1:230, FPR 5,0%)	FMF-UK 2009 (Cut-off 1:300, FPR 5,0%)
50 kg	1:22	1:46	1:28
70 kg	1:27	1:46	1:42
90 kg	1:37	1:46	1:61
120 kg	1:68	1:46	1:99

^a 35-jährige Frau, SSL 75,0 mm, NT 2,0 mm, kaukasisch, Nichtraucherin, kein Diabetes, Brahms-Kryptor: freies β-HCG 50 IU/l, PAPP-A 1,150 IU/l.
FPR Falsch-positiv-Rate, SSL Scheitel-Steiß-Länge, NT Nackentransparenz, HCG Humanchoriongonadotropin, PAPP-A „pregnancy-associated plasma protein-A“.

Tab. 2 Risiken für die Trisomie 21 in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten^a

Rauchgewohnheit	PRC 2.0 (FMF-D) (Cut-off 1:150, FPR 3,51%)	PRC 1.1 (FMF-D) (Cut-off 1:230, FPR 5,0%)	FMF-UK 2009 (Cut-off 1:300, FPR 5,0%)
Nichtraucherin	1:27	1:46	1:42
Raucherin	1:36	1:46	1:65

^a 35-jährige Frau, SSL 75,0 mm, NT 2,0 mm, kaukasisch, Nichtraucherin, kein Diabetes, Brahms-Kryptor: freies β-HCG 50 IU/l, PAPP-A 1,150 IU/l.
FPR Falsch-positiv-Rate, SSL Scheitel-Steiß-Länge, NT Nackentransparenz, HCG Humanchoriongonadotropin, PAPP-A „pregnancy-associated plasma protein-A“.

Tab. 3 Risiken für die Trisomie 21 in Abhängigkeit von der ethnischen Herkunft^a

Ethnizität	PRC 2.0 (FMF-D) (Cut-off 1:150, FPR 3,51%)	PRC 1.1 (FMF-D) (Cut-off 1:230, FPR 5,0%)	FMF-UK 2009 (Cut-off 1:300, FPR 5,0%)
Kaukasisch (weiß)	1:27	1:46	1:42
Schwarz	1:16	1:46	1:19
Ostasiatisch	1:26	1:46	1:40

^a 35-jährige Frau, SSL 75,0 mm, NT 2,0 mm, kaukasisch, Nichtraucherin, kein Diabetes, Brahms-Kryptor: freies β-HCG 50 IU/l, PAPP-A 1,150 IU/l.
FPR Falsch-positiv-Rate, SSL Scheitel-Steiß-Länge, NT Nackentransparenz, HCG Humanchoriongonadotropin, PAPP-A „pregnancy-associated plasma protein-A“.

Tab. 4 Anzahl der angebotenen differenzialdiagnostischen invasiven Maßnahmen und der Detektionsraten für die Trisomie 21 bei PRC 1.0 und PRC 2.0 bezogen auf 100.000 Schwangerschaften bzw. 1000 Fälle von Trisomie 21

Programmversion	Cut-off	Falsch-positiv-Rate (FPR)	Detektionsrate
PRC 2.0	1:150 (rot)	3,51%	86,2%
		3510/100.000	862/1000
PRC 1.0	1:230 (rot)	5,00%	85,6%
		5000/100.000	856/1000

nahmen deutlich reduziert werden. Bezogen auf 100.000 Schwangerschaften wird die Zahl der angebotenen invasiven Maßnahmen von 5000 auf 3510 reduziert, was einer Vermeidung unnötiger Eingriffe wie CVS oder Amniozentese um 29,8% entspricht (■ Tab. 4).

Kagan et al. [3] beschreiben in einer ersten Vergleichsstudie, dass sich zwischen PRC 2.0 und dem aktuellen Algorithmus der FMF England keine signifikanten Unterschiede sowohl bei den De-

tektionsraten als auch bei der FPR speziell in höheren und geringeren Gewichtsgruppen ergeben.

Fazit für die Praxis

- Es ist festzustellen, dass der neue Algorithmus der FMF Deutschland eine Verbesserung der Detektionsrate bei deutlicher Verringerung der Falsch-positiv-Rate für die tägliche Routine erwarten lässt.

- Durch diese Optimierung wird sich die Situation im Ersttrimesterscreening noch weiter verbessern.
- Hier die wichtigsten strukturellen Veränderungen in PRC 2: Die Cut-off-Bereiche im Ampelschema wurden gesenkt auf
 - 1:2–1:150 für den auffälligen (roten) Bereich,
 - 1:151–1:500 für den intermediären (gelben) Bereich,
 - ab 1:501 für den unauffälligen (grünen) Bereich.
- PRC 2.0 berücksichtigt den Nikotinkonsum, die ethnische Herkunft und das mütterliche Gewicht.
- Zur Analytik der biochemischen Marker freies β-HCG und PAPP-A kann neben dem Brahms-Kryptor (Fa. Brahms, Hennigsdorf) jetzt auch das System Elecsys (Fa. Roche, Rotkreuz, Schweiz) eingesetzt werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. B. Eiben
Institut für Klinische Genetik und Labormedizin
Rhein/Ruhr, Amedes-Group
Essen
eiben@eurogen.de

Interessenkonflikt. Keine Angaben.

Literatur

1. Eiben B, Merz E, Hackelöer J et al (2008) Ersttrimesterscreening: Welche Methode liefert die besten Ergebnisse? Frauenarzt 49:196–197
2. Eiben B, Thode C (2006) Die Fetal Medicine Foundation Deutschland e. V (FMF). Med Genet 18:235–236
3. Kagan et al (2011) Comparison of two first trimester screening algorithms for trisomy 21 with and without adjustment of maternal characteristics. eingereicht bei: Ultraschall Med
4. Merz E, Thode C, Alkier A et al (2008) A new approach to calculating the risk of chromosomal abnormalities with first-trimester screening data- Ein neues Verfahren zur Berechnung des rRisikos von Chromosomenanomalien unter Verwendung von Ersttrimester-Screening-Daten. Ultraschall Med 29:639–645
5. Merz E, Thode C, Eiben B et al (2011) Individualized correction for maternal weight in calculating the risk of chromosomal abnormalities with first-trimester screening data; Kalkulation des Risikos für chromosomale Anomalien im Ersttrimester-Screening unter Berücksichtigung einer individuellen gewichtsadaptierten Korrektur. Ultraschall Med 32:33–39