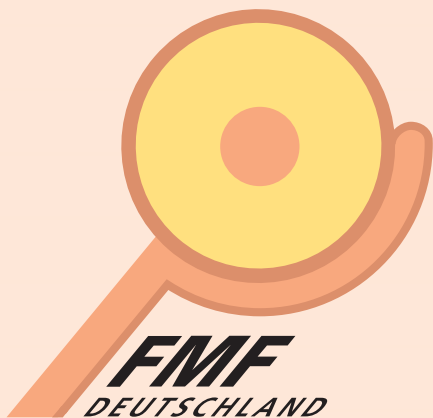


*Pränatale
Frühdiagnostik –
Neue Wege in der
Frühschwangerschaft*

11-14 SSW-Screening

Das Ersttrimester-Screening erlaubt die Risikoermittlung von Chromosomenschäden und/oder sonstigen Erkrankungen des Feten zum frühestmöglichen Zeitpunkt.



Das zertifizierte Verfahren

1. Voraussetzungen

Vor jedem Ersttrimester-Screening ist stets eine individuelle Beratung und sachgerechte Aufklärung der Schwangeren durch den Arzt / die Ärztin durchzuführen und deren Einverständnis einzuholen. Wichtig ist hier die Vermittlung von Angaben zur Höhe des natürlichen Abortrisikos im ersten Trimester der Schwangerschaft in Bezug zur Wahl der Screeningmethode und möglicher Konsequenzen. Die Beratung vor dem Screening liegt ausschließlich in der Verantwortlichkeit und in den Händen des zertifizierten Gynäkologen.

2. Ultraschallmarker

Während sonographische Parameter eine fetale Chromosomenstörung erst im zweiten Trimester anzeigen können, steht mit der Messung der fetalen Nackentransparenz (engl. nuchal translucency, kurz NT) ein hochsensitiver Screening-Marker bereits zwischen 11 und 14 SSW zur Verfügung. Die NT-Messung muss immer in Kombination mit einer Messung der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) erfolgen. Eine geringe NT ist als physiologisch anzuse-

hen. Mit zunehmendem Durchmesser der NT steigt aber die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer fetalen Anomalie (z.B. Chromosomenstörung, Herzfehler). Bei einer starken Erhöhung der NT ist in jedem Fall eine weitergehende Beratung der Schwangeren zu empfehlen, um mit ihr gemeinsam ein spezifisches Vorgehen zu erörtern. Etwa zwei Drittel der Feten mit Trisomie 21 können über die NT-Messung und das maternale Alter als Risikogruppe ermittelt werden.

Die NT ist aber auch ein wichtiger Marker zur Erkennung anderer nicht-chromosomaler Veränderungen, wie z.B. Herzfehler, Hypoproteinämie, Hypoplasie der Lymphgefäße oder Skelettanomalien. Der NT-Messung kommt deshalb eine besondere Bedeutung zu.

Damit ein hoher einheitlicher Qualitätsstandard gewährt ist, muss die NT-Messung nach den Richtlinien der FMF-Deutschland durchgeführt werden. Zusätzlich wird darauf hingewiesen, dass die sonographisch zu erbringende Leistung über die NT-Messung hinausgeht und eine strukturierte Suche nach weiteren sonographischen Auffälligkeiten beinhaltet. In Ergänzung zum Erst-Trimester-Screening sollte die Schwangere über die Möglichkeiten einer weiteren Ultraschalluntersuchung ("Organdiagnostik") zwischen 18 und 22 Schwangerschaftswochen informiert werden.

3. Biochemische Marker

Als biochemische Serummarker zur Erkennung fetaler Chromosomenstörungen im 1. Trimenon, sind das PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) und das freie β -hCG am besten geeignet. Für eine Blutentnahme ist der Zeitraum 11-13 SSW optimal. In dieser Zeit ist auch die Bestimmung des Gestationsalters durch Messung der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) obligat. Sie ermöglicht eine sichere Zuordnung der biochemischen Messwerte zum Schwangerschaftsalter.

Etwa zwei Drittel aller Trisomie 21 Schwangerschaften sind über die biochemischen Marker in Kombination mit dem Alter der Mutter als Risikogruppe erkennbar.

Da das freie β -hCG thermolabil ist, sollten grundsätzlich keine Vollblutproben versandt werden. Ab Temperaturen von 25°C muss zusätzlich eine Probenkühlung vorgenommen werden.

Die Messung der biochemischen Parameter muss über ein evaluiertes Analysesystem erfolgen. Zurzeit ist das Kryptor-System der B.R.A.H.M.S AG die einzige Plattform, die diesen hohen Ansprüchen an die Präzision der Messung nachweislich erfüllt. Es ist deshalb als Laborreferenzsystem zu betrachten.

4. Kombination von Serum- und Ultraschallparametern

Nach den bisherigen Studien führt eine kombinierte Risikoberechnung unter Berücksichtigung des PAPP-A und des freien β -hCG und unter Einbeziehung einer sonographischen NT-Messung im ersten Trimenon zu einer Entdeckungsrate einer Trisomie 21 von 89%. Eine Risikoberechnung kann nur über lizenzierte Auswertungsprogramme erfolgen, die den Algorithmus der FMF-Deutschland verwenden.



5. Beratung der Schwangeren nach Screening

Große Bedeutung kommt der Ergebnismitteilung nach einem Erst-Trimester-Screening zu. Diese verlangt ein großes Einfühlungsvermögen der beratenden Personen im Dialog mit der Schwangeren. Diese Beratung liegt in den Händen der durch die FMF-Deutschland zertifizierten Gynäkologen. Eine spezielle humangenetische Beratung wird von zertifizierten Humangenetikern vorgenommen. Da zwischen 10 SSW und dem Geburtstermin über 40 % aller Schwangerschaften mit fetaler Trisomie 21 zu einem natürlichen Abort führen, sollte der zertifizierte Risikobefund einen entsprechenden Hinweis für die Schwangere enthalten.

Ergänzung:

Als invasive Maßnahme käme nach humangenetischer Beratung eine Chorionzottenbiopsie ab 10 abgeschlossenen SSW bzw. eine Amniocentese ab 14 SSW mit schneller partieller Karyotypisierung durch FISH (Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung) oder PCR (Polymerase-Kettenreaktion) in Frage.

Findet sich bei auffälliger NT in der Chromosomenanalyse ein unauffälliger Karyotyp, müssen die Schwangeren auf andere Ursachen der verdickten Nackentransparenz (s.o.) hingewiesen und zusätzliche Ultraschalluntersuchungen angeboten werden.

Eine Risikospezifizierung für Neuralrohrdefekte über das Serum-AFP ist zu diesem frühen Zeitpunkt nicht möglich und müsste nach erneuter Blutentnahme ab 15 SSW erfolgen.

6. Voraussetzungen für eine praktische Umsetzung des Erst-Trimester-Screenings

Da einer qualifizierten NT-Messung die größte Bedeutung bei der Risikoabschätzung für Chromosomenveränderungen zukommt, sollte diese nur durch einen FMF-Deutschland zertifizierten Ultraschaller erfolgen. Erforderlich ist dabei eine sehr sorgfältige Ausmessung der NT unter Verwendung eines hoch auflösenden Ultraschallgerätes ($\geq 5\text{MHz}$). Sowohl Zen-



tren als auch niedergelassene Gynäkologen, die den NT-Wert als Risiko-parameter einsetzen, müssen sich exakt an die Vorgaben der FMF-Deutschland halten. Jeder Untersucher sollte als Eingangsvoraussetzung eine entsprechende Zertifizierung durch die FMF-Deutschland vorweisen können.

Die hohe Qualität der Messergebnisse der biochemischen Marker wird über dafür besonders qualifizierte und zertifizierte Labore gewährleistet.

Die Zertifizierung und kontinuierliche Überwachung der Qualität erfolgt über die FMF-Deutschland.

Alle zertifizierten Labore verwenden zur Risikoberechnung ausschließlich die von der FMF-Deutschland lizenzierten Kalkulationsprogramme. Außerdem müssen die zertifizierten Labore an einem externen Ringversuch (derzeit UK-NEQAS) teilnehmen. Alle zertifizierten Labore verpflichten sich, Risikoevaluierungen in einer einheitlichen Befunddarstellung nur an zertifizierte Gynäkologen abzugeben. Sie verpflichten sich ferner, die erhobenen Daten im Rahmen des Ersttrimester-Screenings an die FMF-Deutschland weiter zu leiten.

Alle oben beschriebenen Maßnahmen gewährleisten einen beispielhaft hohen Qualitätsstandard seitens der Leistungserbringung des Ersttrimester-Screenings zu Gunsten der Schwangeren.





7. Weiterbildung und Übergangsfristen

Um eine flächendeckende Versorgung der Schwangeren mit einem FMF-konformen Ersttrimester-Screening zu realisieren, wurde in einer Übergangsfrist bis zum 31.12.2002 auch denjenigen Gynäkologen, die sich bereits im Zertifizierungsprozess befinden, Gelegenheit gegeben, an dem hier beschriebenen Ersttrimester-Konzept teilzunehmen.

Seit dem 1. Januar 2003 werden nur noch zertifizierte Gynäkologen in Kooperation mit entsprechenden Labo-

ren zertifizierte Befundberichte erhalten. Nur die Kollegen, die sich im Zertifizierungsprozess (z.B. abgeschlossener theoretischer FMF-zertifizierter Kurs) befanden, erhielten in der Übergangsphase (01.04.2002 - 31.12.2002) von der FMF das entsprechende Evaluationsprogramm bis zum 31.12.2002. Seitdem erfolgt eine Verlängerung nur für diejenigen Kolleginnen und Kollegen, die den Zertifizierungsprozess der deutschsprachigen FMF abgeschlossen haben.

Ziel der FMF-Deutschland ist es, ein qualifiziertes Ersttrimester-Screening

durch zertifizierte Gynäkologen schnell und flächendeckend zu etablieren. Gleichzeitig soll die Schwangere mittels einer gezielten Medienarbeit über die Vorteile eines solchen „Qualitäts-Screenings“ umfassend informiert werden.



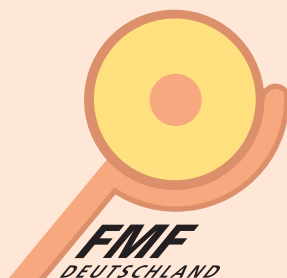
Die FMF-Deutschland

Verschiedene interdisziplinäre Gruppen führender Gynäkologen, Labormediziner, Humangenetiker und anwendungsbezogener Firmen haben sich 2002 zusammen geschlossen, um die aktuellen Möglichkeiten der pränatalen Risikopräzisierung für fetale Chromosomenanomalien und anderer Erkrankungen im ersten Schwangerschaftsdrittel (Erst-Trimester-Screening) zu erörtern. Aus dieser Gruppe hat sich die Fetal Medicine Foundation (FMF) Deutschland als fachübergreifender, gemeinnütziger Verein zur Förderung der Pränatalmedizin gegründet. Die Mitglieder der Fetal Medicine Foundation Deutschland wollen durch eine Selbstverpflichtung dazu beitragen, bei der Einführung des Erst-Trimester-Screenings in Deutschland von Anfang an einen möglichst optimalen Standard zu gewährleisten. Dieses setzt eine hohe Vereinheitlichung des diagnostischen Vorgehens unter strikter wissenschaftlicher Qualitätskontrolle voraus. Alle hier beteiligten Institutionen und Personen haben sich darüber geeinigt, ab dem 1. April 2002 bei der Durchführung des Erst-Trimester-Screenings ein einheitliches Testkonzept zu verfolgen. Grundsätzlich wird ein solches Vorgehen auch in den Richtlinien zur

pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen vom wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer gefordert.

Es besteht ein breiter Konsens, sich hierbei an den international evaluierten Vorgehensweisen der Fetal Medicine Foundation (FMF) aus London und der DEGUM zu orientieren. Gemeinsames Ziel ist, ein FMF-Deutschland/DEGUM zertifiziertes und kontrolliertes Erst-Trimester-Screening flächendeckend und schnellstmöglich in Deutschland zu etablieren. Gleiches ist für die deutschsprachigen Ländern Österreich und Schweiz in Zusammenarbeit mit der ÖGUM und der SGUM geplant. Darüber hinaus soll eine Evaluierung von zukünftigen Strategien in der pränatalen Diagnostik in Angriff genommen und ein ständiger Kontakt zu Presse und Selbsthilfegruppen und damit zu Schwangeren gewährleistet werden.

Die FMF-London, vertreten durch Kypros Nicolaides, hat das Ausbildungsmandat und die Zertifizierung bereits Ende 2001 in die Hände der FMF-Deutschland, vertreten durch Prof. Eberhard Merz, gelegt.



FMF-Deutschland
Sekretariat Frau I. Künstler
Krankenhaus Nordwest Frauenklinik
Steinbacher Hohl 2-26 · 60488 Frankfurt/Main
Info-Telefon (01 60) 96 76 77 78
Fax (0 69) 76 01 - 36 13
www.fmf-deutschland.info