

Caren Eiche

Dr. med.

**Die pränatale Detektion der Trisomien 13, 18 und 21**  
**Ein Methodenvergleich**  
**Alternativer NT-Test (Risikokalkulationssoftware JOY<sup>®</sup>)**  
**Rechenalgorithmus Prenatal Risk Calculation (PRC<sup>®</sup>, FMF-Deutschland)**  
**Advanced First Trimester Screenings (AFS<sup>®</sup>)**

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Alexander Scharf

Inzwischen finden sich verschiedene Risikokalkulationsalgorithmen zur Berechnung des fetalen Aneuploidie-Risikos im Rahmen des kombinierten Ersttrimester-Screenings auf dem Markt. Bei den meisten von ihnen ist das maternale Hintergrundrisiko, basierend auf dem mütterlichen Lebensalter und Gestationsalter, der Parameter mit dem größten Einfluss auf das Ergebnis der Risikoschätzung. Die meisten Algorithmen berechnen das Risiko einer fetalen Aneuploidie über die Multiplikation spezifischer fetaler Parameter - biochemischer und sonografischer - mit dem unspezifischen mütterlichen Altersrisiko. Somit wird ein Mischrisiko generiert, was jedoch im Widerspruch zum Prinzip der Ermittlung eines individuellen fetalen Risikos mithilfe der ausschließlichen Bestimmung spezifischer fetaler Parameter steht. Das mütterliche Lebensalter stellt eine massive Störgröße dar, da die Mehrzahl der Kinder mit einer Trisomie 21 von Müttern unter 35 Jahren geboren wird. Besonders bei jungen Patientinnen wird folglich das Risiko einer fetalen Aneuploidie irrtümlich zu niedrig berechnet. Im Umkehrschluss unterziehen sich ältere Schwangere häufig einer unnötigen invasiven Diagnostik, da ihr Risiko fälschlicherweise als zu hoch eingestuft wird. Vor diesem Hintergrund wurde 2003 ein neuartiges Screeningkonzept, das sogenannte „Advanced First Trimester Screening“ - AFS<sup>®</sup> - entwickelt. Ein Algorithmus, der explizit das mütterliche Lebensalter zur Risikoberechnung fetaler Aneuploidien ausschließt. Das Ziel der vorliegenden Studie war der Vergleich dreier sich auf dem Markt befindlichen Algorithmen zur Risikoberechnung, die im kombinierten Ersttrimester-Screening verwendet werden, hinsichtlich der Testperformance zur Detektion einer Trisomie 13, 18 und 21. In einer weiteren Subpopulations-Analyse wurde die Testperformance hinsichtlich der Detektion von fetalen Herzfehlern untersucht. Es wurden der eben erwähnte Algorithmus AFS<sup>®</sup> mit dem

Algorithmus PRC<sup>®</sup> der FMF Deutschland und mit der 2003 eingeführten Software JOY<sup>®</sup> verglichen.

In der vorliegenden Studie wurden 3.631 Datensätze analysiert. Diese wurden im Zeitraum vom 3. November 2000 bis zum 19. September 2007 in der pränatalmedizinischen Ambulanz der Frauenklinik der Medizinischen Hochschule Hannover und der Gynäkologischen Abteilung des Marienkrankenhauses Trier-Ehrang in einem kombiniert sonografisch-biochemischen Ersttrimester-Screening gesammelt. Die Berechnung des Risikos erfolgte mit allen drei untersuchten Algorithmen AFS<sup>®</sup>, PRC<sup>®</sup> und JOY<sup>®</sup> retrospektiv.

Bei der Detektion der Trisomien 13, 18 und 21 erreichte der Risikokalkulationsalgorithmus AFS<sup>®</sup> mit einer Sensitivität von 88,89 Prozent, einer Falsch-Negativ-Rate von 11,11 Prozent und mit einem negativen Vorhersagewert von 99,94 Prozent die beste Testleistung der drei untersuchten Algorithmen (JOY<sup>®</sup> 83,33 Prozent, 30,43 Prozent, 99,90 Prozent). Die Software JOY<sup>®</sup> erzielte mit einer Spezifität von 97,53 Prozent, einer Falsch-Positiv-Rate von 2,47 Prozent und mit einem positiven Vorhersagewert von 16,13 Prozent eine bessere Testperformance als die Algorithmen AFS<sup>®</sup> und PRC<sup>®</sup>. Der Algorithmus PRC<sup>®</sup> erreichte bei der Festsetzung des Schwellenwerts auf 1:230 anstelle von 1:300 für die Spezifität, die Falsch-Positiv-Rate und den positiven Vorhersagewert ein präziseres Ergebnis (1 zu 230: 96,20 Prozent, 3,80 Prozent, 9,27 Prozent; 1 zu 300: 95,04 Prozent, 4,96 Prozent, 7,25 Prozent). Hinsichtlich der Sensitivität, der Falsch-Negativ-Rate und des negativen Vorhersagewerts wurden unabhängig von der Wahl des Schwellenwertes gleichwertige Testleistungen erzielt (77,78 Prozent, 22,22 Prozent, 99,88 Prozent). Die Algorithmen AFS<sup>®</sup> und JOY<sup>®</sup> erwiesen sich für alle untersuchten Parameter dem Algorithmus PRC<sup>®</sup> unabhängig vom gewählten Schwellenwert überlegen.

Bei der Detektion der im Studienkollektiv aufgetretenen Herzfehler (n=20) erzielte der Algorithmus AFS<sup>®</sup> mit einer Sensitivität von 15,00 Prozent, einer Falsch-Negativ-Rate von 85,00 Prozent und einem negativen Vorhersagewert von 99,53 Prozent die beste Testleistung der drei untersuchten Kalkulationsalgorithmen. Der Algorithmus PRC<sup>®</sup> und die Software JOY<sup>®</sup> waren im Hinblick auf diese Parameter gleichwertig (10,00 Prozent, 90,00 Prozent, 99,50 Prozent). Bezüglich der Spezifität, der Falsch-Positiv-Rate und dem positiven Vorhersagewert wurden für alle drei Algorithmen identische Testleistungen berechnet (100,00 Prozent, 0,00 Prozent, 100,00 Prozent).

Der sich seit 2007 auf dem Markt befindliche Algorithmus PRC<sup>®</sup> der FMF Deutschland erzielte in der vorliegenden Studie unabhängig vom gewählten Schwellenwert die schlechteste Testleistung. Der Kalkulationsalgorithmus AFS<sup>®</sup> generierte bei der Detektion

von fetalen Herzfehlern die beste Testleistung. Für die Risikoschätzung einer fetalen Trisomien 13, 18 und 21 erwies er sich hinsichtlich der Sensitivität, der Falsch-Negativ-Rate und des negativen Vorhersagewerts der Software JOY<sup>®</sup> überlegen. Die seit 2003 erhältliche Software JOY<sup>®</sup> generierte bei der Spezifität, der Falsch-Positiv-Rate und dem positiven Vorhersagewert die beste Testleistung zur Detektion einer fetalen Trisomie.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie kann zusammenfassend gesagt werden, dass der Algorithmus PRC<sup>®</sup> im Vergleich mit AFS<sup>®</sup> und JOY<sup>®</sup> schlechter abschnitt. Er sollte daher modifiziert und weiterentwickelt werden, um den hohen Ansprüchen der Fachwelt stand halten zu können. Der erste Schritt in diese Richtung wurde bereits durch die Angleichung der Serumkonzentrationen der biochemischen Parameter an das mütterliche Körpergewicht gegangen. In der Gesamtwertung kann der Kalkulationsalgorithmus AFS<sup>®</sup> bzw. seine Weiterentwicklung AFS-3D<sup>®</sup>, als der derzeit modernste sich auf dem Markt befindliche Algorithmus zur vollständig individuellen Risikoberechnung fetaler Aneuploidien gewertet werden.