

The Fetal Medicine Foundation (FMF) Germany after 20 Years – Quality Assurance of Ultrasound Examinations during First Trimester Screening

20 Jahre Fetal Medicine Foundation (FMF) Deutschland – Ein Beitrag zur Qualitätssicherung der Ultraschalluntersuchung beim Ersttrimester-Screening

Authors

E. Merz¹, Ch. Thode², B. J. Hackelöer³, B. Eiben⁴, R. Faber⁵, S. Tercanli⁶, E. Huda⁷, S. Wellek^{8,9}

Affiliations

- 1 Centre for ultrasound and prenatal medicine, Frankfurt/Main, Germany
- 2 amedes MVZ für Laboratoriumsmedizin, Göttingen, Germany
- 3 Amedes experts Barkhof, Germany
- 4 Institut für Laboratoriumsmedizin und Klinische Genetik, Essen, Germany
- 5 Centre for prenatal medicine, Leipzig, Germany
- 6 Ultraschall Freie Strasse Basel, Switzerland
- 7 FMF Audit Centre Germany, Adelebsen, Germany
- 8 Department of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics of the University of Mainz, Mainz, Germany
- 9 Department of Biostatistics, CIMH Mannheim, Mannheim Medical School of the University of Heidelberg, Mannheim, Germany

published online 2022

Bibliography

Ultraschall in Med 2022; 43: 115–119

DOI 10.1055/a-1745-6879

ISSN 0172-4614

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Correspondence

Prof. Dr. Eberhard Merz

Centre for Ultrasound and Prenatal Medicine, Ebersheimstraße 5, 60320 Frankfurt/Main, Germany
merz.eberhard@web.de

The establishment of FMF Germany on March 1, 2002 laid the foundation for nationwide quality assurance of ultrasound examinations for first trimester screening. This was preceded by four meetings in Frankfurt with participants from the fields of prenatal diagnostics, laboratory medicine, human genetics and medical software development, in order to plan the possibilities of introducing from the outset first trimester screening in Germany to the highest possible standard. With the constitutive meeting of FMF Germany on March 1, 2002, an independent non-profit association for the promotion of prenatal medicine in Germany was established, following FMF London and in cooperation with the German Society for Ultrasound in Medicine (DEGUM). Prenatal DEGUM Level III physicians, laboratory physicians and human geneticists were elected as board members. Founding members and founding board members are listed on page 119.

The aim was and continues to be to offer every pregnant woman, regardless of maternal age, a non-invasive test in the first trimester (11 + 0–13 + 6 gestational weeks), making it possible to assess the risk for the presence of a chromosomal disorder (trisomy 21, 18 and 13) or structural fetal malformation. In order to meet the highest possible criteria with standardization of the diagnostic

procedure, all physicians successfully completing a theoretical and practical course of the FMF Germany also undertake to participate in an annual quality control (audit).

FMF London software, based on data collected from more than 100 000 pregnant women as part of a multicenter project in England [1–3], was initially used to calculate risk. Maternal age, sonographically measured crown-rump length and nuchal translucency, as well as the hormones PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) and free β -HCG (free human chorionic gonadotropin) determined from maternal blood were used as baseline parameters. Subsequent extended first trimester screening then included additional sonographic parameters of fetal nasal bone [4], tricuspid regurgitation [5, 6] and ductus venosus flow [7].

Based on the data of 70 030 pregnancies with healthy children and 451 pregnancies with chromosomally pathological children (trisomies 21, 18 and 13) collected in Germany in the years 2003–2006, FMF Germany developed its own CE-certified risk calculation program (PRC 1.0 (Prenatal Risk Calculation)) and released it in 2007. Maternal age, crown-rump length of 45–84 mm, nuchal translucency (NT), and maternal serum parameters PAPP-A and free β -hCG were also included as baseline

parameters in the risk calculation. In addition to the establishment of standard curves for the parameters NT, PAPP-A and free β -hCG, the term DOE (degree of extremeness) was introduced as a new statistical measure instead of MoM (multiple of the median) data, as well as a traffic light graph scheme for a clear presentation of the individual risk [8].

Further development of the PRC program (PRC 2.0, published 2011) [9] included maternal weight, ethnicity, and smoking status as additional parameters. Furthermore, the underlying algorithm could be adapted such that at a cut-off value of 1:150 the false positive rate could be reduced to 3.51 % in the trisomy 21 group and to 2.07 % in the trisomy 13/18 group. Care was also taken to ensure that the false-positive rate was nearly identical for all weight classes, which is particularly critical when maternal weight is very low as well as very high.

For the further development of the risk calculation program to version PRC 3.0 (published at the end of 2013) [10], values from 186 215 normal pregnancies with unremarkable children and from 925 pregnancies with a chromosomal anomaly (trisomy 21, 18 and 13) were available as a database. The possibility was created to perform blood sampling for the determination of hormone parameters already between 9 + 0 and 11 + 0 weeks of gestation. However, the ultrasound examination was still scheduled between 11 + 0 and 13 + 6 weeks of gestation, whereby the fetal nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow were included in the multivariable analysis in addition to the fetal nuchal translucency. Furthermore, the algorithm could be optimized such that at a cut-off value of 1:150 the false positive rate could be reduced to 3.42 % in the trisomy 21 group and to 1.60 % in the trisomy 13/18 group.

Currently the PRC 3.0 risk calculation program is available in 4 different languages: English, German, Spanish and Portuguese, with a total of 63 130 license keys issued to qualified investigators in 32 countries between 2007–2021.

In Germany, quality assurance of ultrasound examinations in the context of first trimester screening is carried out via an annual audit, whereby each certified examiner must send 3 ultrasound images for each of the parameters to be checked to the audit office of FMF Germany. A total of 10 specially trained DEGUM Level II auditors check whether the required quality standards are met for the sonographic parameters to be displayed. If the quality is sufficient, the respective physician will then receive a new electronic key that will unlock the risk calculation program again for one year. Three DEGUM Level III re-auditors are available to clarify questionable image qualities. If one follows the years 2004 to 2021 (► Fig. 1) it can be seen that on average 84.29 % of the examiners passed the annual audit, while the remaining 15.71 % had to resubmit new images or participate in retraining.

In addition to the ultrasound examiners, the FMF-certified laboratories have also undertaken to take part in a quality assurance process. All in all, this ensures that the appropriate examiner and laboratory qualifications are available throughout the country.

In principle, it is intended that in every country where the risk calculation program of FMF Germany is used, quality monitoring will be carried out by the respective national ultrasound societies.

Quality assurance is carried out by FMF Germany only in countries with fewer users of PRC.

The traffic light graphic of the FMF Germany for the presentation of the first trimester screening results (► Fig. 2) is advantageous in two respects for the counseling of pregnant women. Firstly, the patient herself can easily see whether the result is in the unremarkable green, in the intermediate yellow or in the noticeable red range. Secondly, the consulting physician does not have to give a complicated explanation about quotients, which means that it is easy to communicate the result even if there are language barriers.

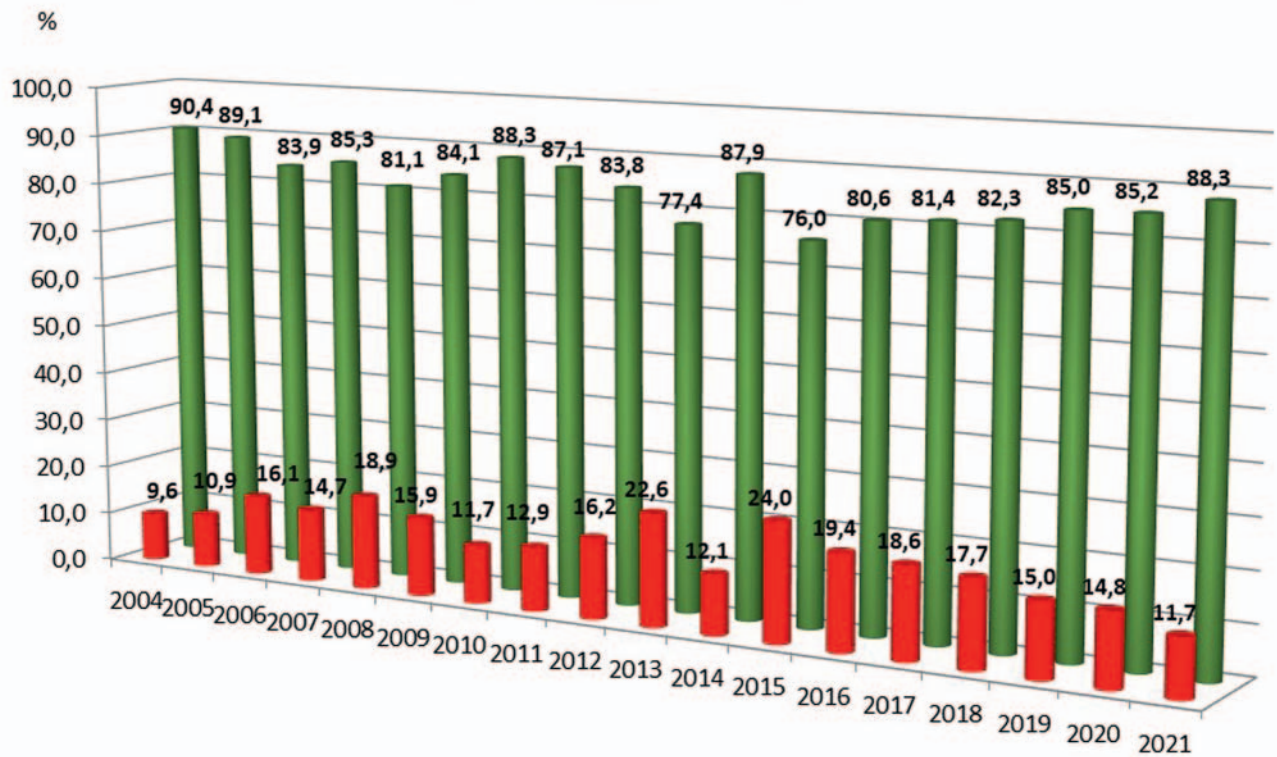
Despite the successive introduction of extended screening for chromosomal abnormalities using cell-free fetal DNA in maternal blood (NIPT) worldwide from 2011 [11, 12], which allows a detection rate of trisomies 21, 18 and 13 in more than 95 % of cases, qualified first trimester screening is still of crucial importance, as it not only detects chromosomal abnormalities, but can also diagnose various structural fetal pathologies already in the first trimester [13, 14]. In principle, therefore, a targeted ultrasound examination should also be performed before each blood sample is taken to determine cell-free fetal DNA from maternal blood in order to rule out or detect fetal abnormalities [15, 16]. If a sonographic abnormality/malformation is detected, an extended screening examination (NIPT) is no longer indicated in most cases. Instead, targeted chromosomal clarification by chorionic villus sampling or amniocentesis should be performed.

20 Jahre Fetal Medicine Foundation (FMF) Deutschland – Ein Beitrag zur Qualitätssicherung der Ultraschalluntersuchung beim Ersttrimester-Screening

Mit der Gründung der FMF Deutschland am 1. März 2002 in Frankfurt am Main wurde der Grundstein für eine flächendeckende Qualitätssicherung der Ultraschalluntersuchung beim Ersttrimester-Screening gelegt. Vorausgegangen waren 4 Sitzungen in Frankfurt mit Teilnehmern aus den Bereichen der Pränataldiagnostik, Labormedizin, Humangenetik und Medizinsoftware-Entwicklung, um die Möglichkeiten der Einführung eines Ersttrimester-Screenings in Deutschland von Anfang an mit einem möglichst hohen Standard zu planen. Mit der konstituierenden Sitzung der FMF Deutschland am 1. März 2002 entstand ein eigenständiger gemeinnütziger Verein zur Förderung der Pränatalmedizin in Deutschland in Anlehnung an die FMF London und in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM). Als Vorstandsmitglieder wurden Pränatalmediziner der DEGUM-Stufe III, Labormediziner und Humangenetiker gewählt. Die Gründungsmitglieder und die Gründungsvorstandsmitglieder sind auf S. 119 aufgelistet.

Angestrebtes Ziel war und ist es nach wie vor, jeder Schwangeren unabhängig vom mütterlichen Alter einen nichtinvasiven Test im I. Trimenon (11 + 0–13 + 6 SSW) anzubieten, der es ermöglicht, das Risiko für das Vorliegen einer Chromosomenstörung (Trisomie 21, 18 u. 13) oder einer strukturellen fetalen Fehlbildung einzuschätzen. Um einen möglichst hohen Standard mit Vereinheitli-

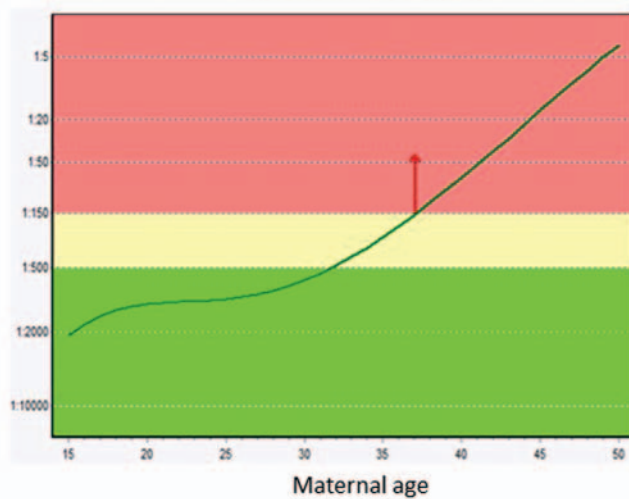
AUDIT results 2004 - 2021



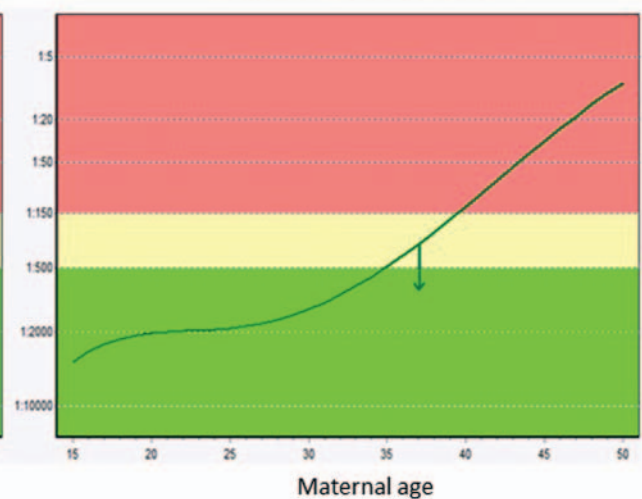
► **Fig. 1** Audit results for 2004–2021. Green columns: Percentage of audits passed for the respective year. Red columns: Percentage of audits not passed for the respective year.

► **Abb. 1** Audit-Ergebnisse für die Jahre 2004–2021. Grüne Säulen: Prozentsatz der bestanden Audit für das jeweilige Jahr. Rote Säulen: Prozentsatz der nicht bestanden Audit für das jeweilige Jahr.

Risk of trisomy 21



Risk of trisomy 13/18



► **Fig. 2** Traffic light graphic for PRC 3.0. Demonstration of increased risk for trisomy 21 and low risk for trisomy 13/18 in a 37-year-old female patient.

► **Abb. 2** Ampelgrafik bei PRC 3.0. Demonstration eines erhöhten Risikos für Trisomie 21 und eines geringen Risikos für Trisomie 13/18 bei einer 37-jährigen Patientin.

chung des diagnostischen Vorgehens zu gewährleisten, verpflichten sich alle Ärzte und Ärztinnen, die einen theoretischen und praktischen Kurs der FMF Deutschland erfolgreich absolviert haben, auch an einer jährlichen Qualitätskontrolle (AUDIT) teilzunehmen.

Zur Risikoberechnung wurde zunächst die Software der FMF London verwendet, die auf Daten basiert, die im Rahmen eines Multicenterprojektes in England an über 100 000 Schwangeren erhoben wurden [1–3]. Als Basisparameter kamen hierbei das mütterliche Alter, die sonografisch gemessene Scheitel-Steiß-Länge und die Nackentransparenz, wie auch die aus dem mütterlichen Blut bestimmten Hormone PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) und freies β -HCG (free human chorionic gonadotropin) zur Anwendung. Beim nachfolgenden erweiterten Ersttrimester-Screening wurden dann zusätzlich die sonografischen Parameter fetales Nasenbein [4], Trikuspidalregurgitation [5, 6] und Ductus-venosus-Fluss [7] berücksichtigt.

Anhand der in den Jahren 2003–2006 in Deutschland erhobenen Messdaten von insgesamt 70 030 Schwangerschaften mit gesunden Kindern und 451 Schwangerschaften mit chromosomal pathologischen Kindern (Trisomien 21, 18 und 13) konnte dann von der FMF Deutschland ein eigenes CE-zertifiziertes Risiko-Kalkulationsprogramm (PRC 1.0 (Prenatal Risk Calculation)) entwickelt und im Jahr 2007 herausgegeben werden. Als Basisparameter wurden bei der Risikoberechnung ebenfalls das mütterliche Alter, die Scheitel-Steiß-Länge von 45–84 mm, die Nackentransparenz (NT) und die mütterlichen Serumparameter PAPP-A und freies β -hCG einbezogen. Neben der Etablierung von Normkurven für die Parameter NT, PAPP-A und freies β -hCG wurde auch anstelle von MoM-Angaben (Multiple of the median) die Größe DOE (Degree of extremeness) als neue statistische Maßzahl, wie auch ein Ampelgrafik-Schema zur übersichtlichen Darstellung des individuellen Risikos eingeführt [8].

Bei der Weiterentwicklung des PRC-Programms (PRC.2, herausgegeben 2011) [9] wurden als zusätzliche Parameter das mütterliche Gewicht, die Ethnizität und der Raucherstatus einbezogen. Weiterhin konnte der zugrunde liegende Algorithmus derart angepasst werden, dass bei einem Cut-off-Wert von 1:150 die Falsch-positiv-Rate bei der Trisomie 21 auf 3,51 % und bei der Trisomie 13/18-Gruppe auf 2,07 % abgesenkt werden konnte. Dabei wurde auch darauf geachtet, dass die Falsch-positiv-Rate für alle Gewichtsklassen nahezu identisch war, was insbesondere bei einem sehr niedrigen als auch bei einem sehr hohen mütterlichen Gewicht von entscheidender Bedeutung ist.

Für die Weiterentwicklung des Risiko-Kalkulationsprogramms zur Version PRC 3.0 (herausgegeben Ende 2013) [10] standen als Datenbasis Werte von 186 215 normalen Schwangerschaften mit unauffälligen Kindern und von 925 Schwangerschaften mit einer Chromosomen-Anomalie (Trisomie 21, 18 und 13) zur Verfügung. Dabei wurde die Möglichkeit geschaffen, die Blutentnahme für die Bestimmung der Hormonparameter bereits zwischen 9 + 0 und 11 + 0 Schwangerschaftswochen durchzuführen. Die Ultraschalluntersuchung wurde jedoch weiterhin zwischen 11 + 0 und 13 + 6 Schwangerschaftswochen eingeplant, wobei neben der fetalen Nackentransparenz das fetale Nasenbein, die Trikuspidalregurgitation und der Ductus-venosus-Fluss in die multivariable Analyse einbezogen wurden. Weiterhin konnte der Algorithmus

derart optimiert werden, dass bei einem Cut-off-Wert von 1:150 die Falsch-positiv-Rate bei der Trisomie 21 auf 3,42 % und bei der Trisomie-13/18-Gruppe auf 1,60 % reduziert wurde.

Aktuell gibt es das Risiko-Kalkulationsprogramm PRC 3.0 in 4 unterschiedlichen Sprachen: Deutsch, Englisch, Spanisch und Portugiesisch, wobei von 2007–2021 insgesamt 63 130 Lizenzschlüssel an qualifizierte Untersucher in 32 Ländern ausgegeben wurden.

In Deutschland erfolgt die Qualitätssicherung der Ultraschalluntersuchungen im Rahmen des Ersttrimester-Screenings über ein jährliches AUDIT, wobei jeder zertifizierte Untersucher 3 Ultraschallbilder zu jedem der zu überprüfenden Parameter an die Audit-Stelle der FMF Deutschland einzusenden hat. Insgesamt 10 speziell hierfür geschulte Auditoren der DEGUM Stufe II überprüfen bei den jeweils darzustellenden sonografischen Parametern, ob die geforderten Qualitätsstandards erfüllt sind. Bei ausreichender Qualität erhält der jeweilige Arzt/die jeweilige Ärztin dann einen neuen elektronischen Schlüssel, mit dem das Risiko-Kalkulationsprogramm wieder für ein Jahr freigeschaltet wird. Zur Abklärung fraglicher Bildqualitäten stehen 3 Re-Auditoren der DEGUM Stufe III zur Verfügung. Verfolgt man die Jahre 2004 bis 2021 (► **Abb. 1**), so erkennt man, dass durchschnittlich 84,29 % der Untersucher das jährliche Audit bestanden haben, während die übrigen 15,71 % nochmals neue Bilder einreichen oder an einer Nachschulung teilnehmen mussten.

Neben den Ultraschalluntersuchern haben sich auch die FMF-zertifizierten Labore verpflichtet, an einem Qualitätssicherungsverfahren teilzunehmen. Alles in allem ist somit gewährleistet, dass flächendeckend eine entsprechende Untersucher- und Laborqualifikation gegeben ist.

Grundsätzlich ist vorgesehen, dass in jedem Land, in dem das Risiko-Kalkulationsprogramm der FMF Deutschland zur Anwendung kommt, eine Qualitätsüberwachung durch die jeweiligen nationalen Ultraschallgesellschaften vorgenommen wird. Lediglich in Ländern mit wenigen Anwendern von PRC erfolgt die Qualitätssicherung über die FMF Deutschland.

Für die Beratung der Schwangeren ist die Ampelgrafik der FMF Deutschland zur Darstellung des Ersttrimester-Screening-Ergebnisses (► **Abb. 2**) in zweierlei Hinsicht vorteilhaft. Erstens kann die Patientin selbst leicht erkennen, ob das Ergebnis im unauffälligen grünen, im intermediären gelben oder im auffälligen roten Bereich liegt. Zweitens muss der beratende Arzt/die beratende Ärztin damit keine komplizierte Erklärung über Quotienten abgeben, womit auch bei sprachlichen Barrieren eine Ergebnismitteilung einfach möglich.

Trotz der ab dem Jahr 2011 weltweit sukzessive eingeführten erweiterten Screening-Untersuchung auf Chromosomen-Anomalien anhand zellfreier fetaler DNA im mütterlichen Blut (NIPT) [11, 12], welche eine Erkennungsrate der Trisomien 21, 18 und 13 in über 95 % ermöglicht, kommt dem qualifizierten Ersttrimester-Screening nach wie vor eine entscheidende Bedeutung zu, da hierbei nicht nur Hinweise für Chromosomen-Anomalien erkannt, sondern verschiedene strukturelle fetale Pathologien bereits im I. Trimenon diagnostiziert werden können [13, 14]. Grundsätzlich sollte deshalb auch vor jeder Blutentnahme zur Bestimmung der zellfreien fetalen DNA aus dem mütterlichen Blut eine gezielte Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden, um fetale Auffällig-

keiten auszuschließen oder zu erkennen [15, 16]. Bei Nachweis einer sonografischen Auffälligkeit oder Fehlbildung ist eine erweiterte Screening-Untersuchung (NIPT) in den meisten Fällen nicht mehr angezeigt. Stattdessen sollte eine gezielte Chromosomenabklärung mittels Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese durchgeführt werden.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- [1] Snijders RJ, Noble P, Sebire N et al. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998; 352: 343–346. doi:10.1016/S0140-6736(97)11280-6
- [2] Nicolaides KH, Cicer S, Liao AW. One stop clinic for assessment of risk of chromosomal defects at 12 weeks of gestation. *Prenat Neonat Med* 2000; 5: 145–154
- [3] Spencer K, Souter V, Tul N et al. A rapid screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -hCG and PAPP-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 231–237
- [4] Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G et al. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195 (1): 109–114. doi:10.1016/j.ajog.2005.12.057
- [5] Faiola S, Tsoi E, Huggon IC et al. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26 (1): 22–27. doi:10.1002/uog.1922
- [6] Kagan KO, Valencia C, Livanos P et al. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33 (1): 18–22. doi:10.1002/uog.6264
- [7] Borrell A, Gonc A, Martinez JM et al. First-trimester screening for Down syndrome with ductus venosus Doppler studies in addition to nuchal translucency and serum markers. *Prenat Diagn* 2005; 25 (10): 901–905. doi:10.1002/pd.1203
- [8] Merz E, Thode C, Alkier A et al. A new approach to calculating the risk of chromosomal abnormalities with first-trimester screening data. *Ultraschall Med* 2008; 29 (6): 639–645. doi:10.1055/s-2008-1027958
- [9] Merz E, Thode C, Eiben B et al. Individualized correction for maternal weight in calculating the risk of chromosomal abnormalities with first-trimester screening data. *Ultraschall Med* 2011; 32 (1): 33–39. doi:10.1055/s-0029-1246001
- [10] Merz E, Thode C, Eiben B et al. Prenatal Risk Calculation (PRC) 3.0: An extended DoE-based first-trimester screening algorithm allowing for early blood sampling. *Ultrasound Int Open* 2016; 2 (1): E19–E26. doi:10.1055/s-0035-1569403
- [11] Lo YM, Chan KC, Sun H et al. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med* 2010; 2 (61): 61ra91. doi:10.1126/scitranslmed.3001720
- [12] Eiben B, Krapp M, Borth H et al. Single nucleotide polymorphism-based analysis of cell-free fetal DNA in 3000 cases from Germany and Austria. *Ultrasound Int Open* 2015; 1 (1): E8–E11. doi:10.1055/s-0035-1555765
- [13] Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T et al. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31 (1): 90–102. doi:10.1002/pd.2642
- [14] Kagan KO, Hoopmann M, Hammer R et al. Screening for chromosomal abnormalities by first trimester combined screening and noninvasive prenatal testing. *Ultraschall Med* 2015; 36 (1): 40–46. doi:10.1055/s-0034-1385059
- [15] Schmid M, Klaritsch P, Arzt W et al. Cell-free DNA testing for fetal chromosomal anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT). *Ultraschall Med* 2015; 36 (5): 507–510. doi:10.1055/s-0035-1553804
- [16] Kozłowski P, Burkhardt T, Gembruch U et al. DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany recommendations for the implementation of first-trimester screening, detailed ultrasound, cell-free DNA screening and diagnostic procedures. *Ultraschall Med* 2019; 40 (2): 176–193. doi:10.1055/a-0631-8898

Founding members in alphabetic order:

Gründungsmitglieder in alphabetischer Reihenfolge:

Dr. R. Alkier, Stuttgart
PD. Dr. B. Eiben, Essen
Dr. K.-P. Gloning, München
Prof. Dr. B.-J. Hackelöer, Hamburg
Dr. G. Huesgen, Stuttgart
PD. Dr. P. Kozłowski, Düsseldorf
Prof. Dr. E. Merz, Frankfurt/Main
Prof. Dr. R. Osmers, Hildesheim
Dr. Dr. H. Wagner, Göttingen

Founding board members:

Gründungsvorstandsmitglieder:

Prof. Dr. E. Merz (chairman)
Prof. Dr. B.J. Hackelöer (vice chairman)
Dr. G. Huesgen (secretary)
Dr. Dr. H. Wagner (treasurer)
PD. Dr. B. Eiben (assessor)
PD. Dr. P. Kozłowski (assessor)
Prof. Dr. R. Osmers (assessor)