

publiziert bei:	 <b>AWMF online</b> Das Portal der wissenschaftlichen Medizin		
-----------------	---	--	--

<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>085-002</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S2e</b>
--------------------------	----------------	----------------	------------



Deutsche Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR  
ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN

AWMF S2e LL 085-002

# Ersttrimester Diagnostik und Therapie @ 11-13<sup>+6</sup> Schwangerschaftswochen

Version 1.1

Gültig von 1.1.2024 bis 31.12.2028

**bitte wie folgt zitieren:**

von Kaisenberg C, Kozlowski P, Kagan KO, Hoopmann M, Heling KS, Chaoui R,  
Klaritsch P, Pertl B, Burkhardt T, Tercanli S, Frenzel J, C. Mundlos.  
AWMF 085-002 S2e LL Ersttrimester Diagnostik und Therapie @ 11-13<sup>+6</sup>  
Schwangerschaftswochen

Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/085-002>

## Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



## Leitlinieninitiative



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR  
ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN



ÖGUM

ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT  
FÜR ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN



SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT FÜR ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN  
SEKTION GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE



BVF

Berufsverband  
der Frauenärzte



DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PERINATALE MEDIZIN

DGPGM

Deutsche  
Gesellschaft  
für Pränatal-  
und Geburtsmedizin

## **Herausgebende federführende Fachgesellschaften (paritätisch):**

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM) ([anmeldend, federführend](#))  
 Charlottenstr. 79/80  
 10117 Berlin  
 fon.: +49 (0)30 2060 8888-0  
 fax: +49 (0)30 2060 8888-90  
 e-mail: [geschaeftsstelle@degum.de](mailto:geschaeftsstelle@degum.de)  
[www.degum.de](http://www.degum.de)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)  
 Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften  
 Jägerstraße 58-60  
 10117 Berlin  
 fon: +49 (0) 30 514 88 33 40  
 fax: +49 (0) 30 51 48 83 44  
 e-mail: [info@dggg.de](mailto:info@dggg.de) [www.dggg.de](http://www.dggg.de)

## **Leitlinieninitiative DEGUM, ÖGUM, SGUMGG**

Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (ÖGUM)  
 Am Gestade 1  
 AT-1010 Wien  
[geschaeftsstelle@oegum.at](mailto:geschaeftsstelle@oegum.at)  
<https://oegum.at>

Schweizerische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin,  
 Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe (SGUMGG)  
 Bahnhofstrasse 55  
 Postfach  
 CH-5001 Aarau  
[sgum@sgum.ch](mailto:sgum@sgum.ch)  
<https://www.sgumgg.ch/site/index.php/de/kontakt>

## **Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG**

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)  
 Frankgasse 8  
 AT-1090 Wien  
[oeggg@oeggg.at](mailto:oeggg@oeggg.at)  
<http://www.oeggg.at>

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)  
 Gynécologie Suisse SGGG  
 Altenbergstraße 29  
 Postfach 6  
 CH-3000 Bern 8  
[sekretariat@sggg.ch](mailto:sekretariat@sggg.ch)  
<http://www.sggg.ch/>

## Zusammenfassung in einfacher Sprache:

Der Zeitpunkt 11-13<sup>+6</sup> Schwangerschaftswochen ermöglicht die Suche nach Schwangerschaftsproblemen.

*Gelöst* ist die Suche nach **Fehlbildungen**, **Chromosomenstörungen** und **Plazentaproblemen** (hoher Blutdruck & Eiweißausscheidung, intrauterine Wachstumsretardierung).

*Zum Teil gelöst* ist die Suche nach **Plazenta percreta** und **Vasa praevia**.

*Ungelöst* ist die Suche nach **Glukosestoffwechselstörungen** und **Frühgeburt**.

Für einen Teil der Probleme existieren im ersten Trimenon **Lösungsansätze**, die Eltern können intensiv beraten werden, die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Schwangerschaftsproblem später manifestiert, kann hinausgezögert und gesenkt werden.

Dies macht die Untersuchung für die Entscheidungsfindung bezüglich des besten **Managements** (Intervalle der **follow-up Untersuchungen** und **Prävention**) unverzichtbar.

Besteht keine Therapie bzw. wird ein Schwangerschaftsabbruch erwogen, kann dieser mit viel **niedrigen Komplikationsraten** als im zweiten Trimenon angeboten werden.

In den meisten Fällen sind **weiterführende Untersuchungen nicht erforderlich** und die Eltern können **beruhigt** werden.

Eine erneute Untersuchung um 20 Schwangerschaftswochen zur Vervollständigung der **Fehlbildungsdiagnostik** wird empfohlen.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick:

2.2	Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Wenn die Untersuchung nicht entsprechend des Standards dieser Leitlinie durchgeführt werden kann:  <i>so//</i> die Patientin an eine Stelle überwiesen werden, wo die Untersuchung entsprechend dieser LL durchgeführt werden kann,          die Patientin <i>so//</i> detailliert darüber informiert werden, was ein Ersttrimester Screening ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Beratung vor</b> und <b>nach</b> der Untersuchung</li> <li>• Suche nach <b>Fehlbildungen</b></li> <li>• Suche nach <b>Präeklampsie und Wachstumsrestriktion</b>,</li> <li>• Suche nach <b>Chromosomenstörungen</b></li> <li>• Suche nach weiteren <b>Schwangerschaftsproblemen</b> (bei Indikation)</li> </ul> <p>und darüber, was die <b>potentiellen Ergebnisse</b> und <b>Konsequenzen</b> eines ETS sind.          Die Beratung <i>so//</i> sicherstellen, dass <b>jeder Patientin</b> ein <b>Ersttrimester Screening entsprechend dem Standard in dieser Leitlinie angeboten</b> wird.          Ist eines der Risiken nach ETS oder NIPT erhöht, <i>so//</i> die Schwangere rasch einer Institution zugeführt werden, die eine Abklärung durchführen kann, um unnötige Ängste zu vermeiden.</p>
	starker Konsens (11/11)

4.1	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Für die <b>Datierung</b> des <b>Schwangerschaftsalters</b> zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW, basierend auf der <b>Scheitel-Steiß-Länge (SSL)</b>, <i>sollen</i> die Referenzwertkurven (Formeln) einer der folgenden fünf Autoren verwendet werden:</p> <p>Robinson et al., 1975, McLennan et al., 2008, Sahota et al., 2009; Verburg et al., 2008 or Papageorghiou et al., 2014.</p> <p>Die Messung der <b>SSL</b> <i>sol// immer</i> für die <b>Bestimmung des Schwangerschaftsalters</b> verwendet werden, außer bei IVF Schwangerschaften.</p> <p>Hier <i>sol//</i> der <b>Konzeptionszeitpunkt</b> verwendet werden.</p>
Evidenzgrad <b>1a</b>	<p>Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar“crown-rump length” measurements. Br J Obstet Gynaecol 1975; 82:702–10. doi: 10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x.</p> <p>McLennan AC, Schluter PJ. Construction of modern Australian first trimester ultrasound dating and growth charts. J Med Imaging Radiat Oncol 2008;52:471-9. doi: 10.1111/j.1440-1673.2008.01992.x.</p> <p>Verburg BO, Steegers EA, De Ridder M, Snijders RJ, Smith E, Hofman A, Moll HA, Jaddoe VVW, Witteman JCM. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:388–96. DOI: 10.1002/uog.5225</p> <p>Sahota DS, Leung TY, Leung TN, Chan OK, Lau TK. Fetal crown-rump length and estimation of gestational age in an ethnic Chinese population. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;33:157–60. DOI: 10.1002/uog.6252</p> <p>Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Ohuma EO, Ismail L Cheikh, Barros FC, Lambert A, Carvalho M, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Altman DG, Purwar M, Noble JA, Pang R, Vitoria CG, Bhutta ZA, Villar J. International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown–rump length in the first trimester of pregnancy (INTERGROWTH-21st), for the International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Ultrasound in Obstetrics &amp; Gynecology. 2014. DOI: 10.1002/uog.13448</p> <p>Savitz DA, Terry Jr JW, Dole N, Thorp Jr JM, Siega-Riz AM, Herring AH. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. Am J Obstet Gynecol 2002;187:1660–66. DOI: 10.1067/mob.2002.127601</p> <p>Salomon LJ. Comment déterminer la date de début de grossesse? [How to date pregnancy?]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2011 Dec;40(8):726-33. doi: 10.1016/j.jgyn.2011.09.016.</p>
	<b>starker Konsens (10/10)</b>

4.2	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>EK</b>	<p>Es <i>sollen</i> zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW gemessen werden: <b>SSL, NT, BPD</b></p> <p>Es sollten zusätzlich zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW gemessen werden (optional): <b>FHR, HC, AC, FL, NB, TR, DV, IT, UA, Cx</b></p>
Evidenzgrad <b>5</b>	<p>von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, Kagan KO, Kozłowski P, Merz E, Rempen A, Steiner H, Tercanli S, Wisser J, Heling KS. Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III). Ultraschall Med. 2016 Jun;37(3):297-302. doi: 10.1055/s-0042-105514.</p>
	<b>starker Konsens (11/11)</b>

4.3	Empfehlung	2016
EK	<p>Es <i>sollen</i> zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW für die frühe strukturierte Fehlbildungsdiagnostik folgende Einstellungen durchgeführt werden (<b>obligatorisch</b>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schädel&amp;Gehirn:</b> Kalotte, Falx cerebri, Plexus chorioidei</li> <li>• <b>Gesicht:</b> Profil</li> <li>• <b>Nacken:</b> Nackentransparenz (NT)<sup>1</sup></li> <li>• <b>Wirbelsäule:</b></li> <li>• <b>Herz&amp;Thorax:</b> Lage, Kontur, Vierkammerblick, Lungen</li> <li>• <b>Abdomen:</b> Magen, Bauchwand</li> <li>• <b>Extremitäten:</b> Arme und Beine</li> <li>• <b>Urogenitaltrakt:</b> Harnblase</li> <li>• <b>Plazenta:</b> Chorionizität, Amnionizität (Mehrlinge), Struktur</li> </ul>	<p>Es <i>sollten</i> zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW für die frühe strukturierte Fehlbildungsdiagnostik folgende Einstellungen zusätzlich eingestellt werden (<b>optional</b>):</p> <p>Intracranielle Transparenz (IT), Hirnstamm  Augen, Kiefer, Lippen  Nasenbein (NB)<sup>1</sup>  Kontur  Ausflusstrakte (Farbe), Drei-Gefäß-Trachea-Blick, Trikuspidalklappenfluss (TR)<sup>1</sup>  Zwerchfell, Ductus venosus Fluss (DV)<sup>1</sup>, NS Arterien bds. der Harnblase  Hände &amp; Füße (Femur, Tibia, Fibula, Humerus, Radius, Ulna)  Nieren  Lage, Ansatz der Nabelschnur, Aa. uterinae<sup>1</sup></p>
	<p>von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, Kagan KO, Kozlowski P, Merz E, Rempen A, Steiner H, Tercanli S, Wisser J, Heling KS. Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III). <i>Ultraschall Med.</i> 2016 Jun;37(3):297-302. doi: 10.1055/s-0042-105514.</p>	
	<p><b>starker Konsens (10/10)</b></p>	

<sup>1</sup> Nach Aufklärung und Einwilligung (GenDG)/Zertifizierung durch die Fetal Medicine Foundation: NT, NB, TR, DV, Aa uterinae, Cx.

NB: Nasenbein, TR: Trikuspidalklappenfluss (Insuffizienz), DV: Ductus venosus Fluss (reverse A-Welle), IT: Intracranielle Transparenz

4.4	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Wenn eine frühe strukturierte Fehlbildungsdiagnostik durchgeführt wird, <i>sollte</i> sie nach einem zuvor <b>festgelegten Protokoll</b> erfolgen.
Evidenzgrad <b>1a</b>	<p>Farraposo S, Montenegro N, Matias A. Evaluation of the role of first-trimester obstetric ultrasound in the detection of major anomalies: a systematic review. J Perinat Med 2014 Mar;42(2):141-9. doi: 10.1515/jpm-2013-0130. PMID:24216159</p> <p>Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 14;2015(7):CD007058. doi: 10.1002/14651858.CD007058.pub3.PMID:26171896</p> <p>Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorgiou AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Oct;50(4):429-441. doi: 10.1002/uog.17246. Epub 2017 Sep 7.PMID: 27546497</p> <p>Kaelin Agten A, Xia J, Servante JA, Thornton JG, Jones NW. Routine ultrasound for fetal assessment before 24 weeks' gestation Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug 26;8(8):CD014698. doi: 10.1002/14651858.CD014698.</p>
	<b>starker Konsens (10/10)</b>

4.6	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Folgende Fehlbildungen können @11–13<sup>+6</sup> SSW nahezu immer erkannt werden und <i>sollten</i> daher diagnostiziert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akranium / Exencephalie / Encephalocele (groß)</li> <li>• alobäre Holoprosencephalie</li> <li>• Omphalozele</li> <li>• Gastroschisis</li> <li>• Body-Stalk-Anomalie/ Ectopia cordis</li> <li>• Megazystis</li> </ul>
Evidenzgrad <b>2b</b>	<p>Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. Prenat Diagn. 2011. Jan;31(1):90-102.</p> <p>Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019. Oct;54(4):468-476.</p> <p>Liao Y, Wen H, Ouyang S, Yuan Y, Bi J, Guan Y, Fu Q, Yang X, Guo W, Huang Y, Zeng Q, Qin Y, Xiang H, Li S. Routine first-trimester ultrasound screening using a standardized anatomical protocol. Am J Obstet Gynecol. 2021 Apr;224(4):396.e1-396.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.037</p>
	<b>starker Konsens (10/10)</b>

4.9	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Für das <b>indirekte Screening</b> für fetale <b>Herzfehler</b> <i>sollten</i> sonographische Marker wie die Nackentransparenz sowie die Flüsse über der Trikuspidalklappe und im Ductus venosus verwendet und mit einem Vierkammerblick kombiniert werden.
Evidenzgrad <b>4</b>	<p>Khalil A, Nicolaides KH (2013). Fetal heart defects: potential and pitfalls of first-trimester detection. Semin Fetal Neonatal Med. Oct;18(5):251-60.</p>
	<b>starker Konsens (10/10)</b>

4.12	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Die <b>fetale Echokardiographie @ 11-13<sup>+6</sup> SSW</b> <i>sol</i>te folgende Schnittebenen im B-Bild und mit Farbdoppler einschließen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lage des Herzens</li> <li>• Herzachse</li> <li>• Vierkammerblick</li> <li>• Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt</li> <li>• Linksventrikulärer Ausflusstrakt</li> <li>• Drei-Gefäß-Trachea Blick mit Aorten- und Ductusbogen</li> <li>• Suche nach ARSA (optional)</li> </ul>
Evidenzgrad <b>1a</b>	<p>Rasiah SV, Publicover M, Ewer AK, Khan KS, Kilby MD, Zamora J (2006). A systematic review of the accuracy of first-trimester ultrasound examination for detecting major congenital heart disease. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i>28(1):110-116.</p> <p>Zhang YF, Zeng XL, Zhao EF, Lu HW (2015). Diagnostic Value of Fetal Echocardiography for Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 94(42):e1759.</p> <p>Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorghiou AT (2017). Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 50(4):429-441.</p> <p>Karim JN, Bradburn E, Roberts N, Papageorghiou AT, ACCEPTS study (2022). First-trimester ultrasound detection of fetal heart anomalies: systematic review and meta-analysis. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> Jan;59(1):11-25.</p>
	<b>starker Konsens (10/10)</b>

5.1	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Eine Risikoberechnung <i>sol</i>l erst nach Einschluss aller Risikomarker erfolgen (mütterliches Alter, Nackentransparenz, Serumbiochemie).</p> <p>Das Ergebnis <i>sol</i>l erst mitgeteilt werden, nachdem alle Risikomarker berücksichtigt wurden.</p> <p>Entsprechend <i>sol</i>l nur ein Risiko vor dem Test und nach der vollständigen Berechnung mitgeteilt werden, keine Zwischenschritte.</p>
Evidenzgrad <b>1a</b>	<p>Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2002 Sep;20(3):219-25. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00808.x. PMID: 12230441.</p> <p>Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2009 Jul;34(1):14-8. doi: 10.1002/uog.6412.</p> <p>Liu Y, Ye X, Zhang N, Zhang B, Guo C, Huang W, Jing L, Wang M, Yang G, Wei X, Jing C. Diagnostic value of ultrasonographic combining biochemical markers for Down syndrome screening in first trimester: a meta-analysis. <i>Prenat Diagn.</i> 2015 Sep;35(9):879-87. doi: 10.1002/pd.4626</p> <p>Kaul A, Singh C, Gupta R, Arora N, Gupta A. Observational study comparing the performance of first-trimester screening protocols for detecting trisomy 21 in a North Indian population. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 2017 Apr;137(1):14-19. doi: 10.1002/ijgo.12087. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28099747.</p>
	<b>starker Konsens (12/12)</b>



5.3	Empfehlung	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Wenn ein kombiniertes ETS durchgeführt wird, <i>soll nicht</i> auf die einzelnen Komponenten mütterliches Altersrisiko, NT und freies beta-hCG und PAPP-A verzichtet werden, da die Leistungsfähigkeit eines Algorithmus, der die Marker kombiniert, höher ist als ein Algorithmus, der nur auf einem Marker basiert.	
Evidenzgrad <b>2a</b>	Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD012600. DOI: 10.1002/14651858.CD012600	
	<b>starker Konsens (12/12)</b>	

5.4	Empfehlung	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei einer NT von <b>3.0mm</b> , spätestens jedoch <b>&gt;3.5mm</b> , <i>sollte</i> eine invasive Diagnostik angeboten werden. Wenn die zytogenetische Analyse (DP, PCR, FISH) unauffällig ist, <i>sollte</i> eine molekulargenetische Untersuchung (z.B. MicroArray, Trio Exom Sequencing) angeboten werden.	
Evidenzgrad <b>2a</b>	Bardi F, Bosschiet P, Verheij J, Go A, Haak M, Bekker M, Sikkels E, Coumans A, Pajkrt E, Bilardo C. Is there still a role for nuchal translucency measurement in the changing paradigm of first trimester screening? Prenat Diagn. 2020 Jan;40(2):197-205. doi: 10.1002/pd.5590.  Hui L, Pynaker C, Bonacquisti L, Lindquist A, Poulton A, Kluckow E, Hutchinson B, Norris F, Pertile MD, Gugasyan L, Kulkarni A, Harraway J, Howden A, McCoy R, da Silva Costa F, Menezes M, Palma-Dias R, Nisbet D, Martin N, Bethune M, Poulakis Z, Halliday J. Reexamining the optimal nuchal translucency cutoff for diagnostic testing in the cell-free DNA and microarray era: results from the Victorian Perinatal Record Linkage study. Am J Obstet Gynecol. 2021 Nov;225(5):527.e1-527.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.050.  Maya I, Yacobson S, Kahana S, Yeshaya J, Tenne T, Agmon-Fishman I, Cohen-Vig L, Shohat M, Basel-Vanagaite L, Sharony R. Cut-off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Sep;50(3):332-335. doi: 10.1002/uog.17421.	
	<b>starker Konsens (11/11)</b>	

5.10	Empfehlung	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Werten für <b>PAPP-A</b> und/oder <b>freies beta-hCG &lt;0,2 MoM</b> oder einem <b>beta-hCG &gt;5,0 MoM</b> <i>soll</i> eine diagnostische Punktion inklusive einer molekulargenetischen Analyse empfohlen werden.	
Evidenzgrad <b>1b</b>	Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group; Danish Clinical Genetics Study Group. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Mar;43(3):265-71. doi: 10.1002/uog.13270.  Wijngaard R, Casals E, Mercadé I, Laguna J, Madrigal I, Badenas C, Borrell A, Rodriguez-Revena L. Significance of Low Maternal Serum B-hCG Levels in the Assessment of the Risk of Atypical Chromosomal Abnormalities. Fetal Diagn Ther. 2021;48(11-12):849-856. doi: 10.1159/000521345.  Kozłowski P, Burkhardt T, Gembruch U, Gonser M, Kähler C, Kagan KO, von Kaisenberg C, Klaritsch P, Merz E, Steiner H, Tercanli S, Vetter K, Schramm T. 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 Apr;40(2):176-193. English, German. doi: 10.1055/a-0631-8898.	
	<b>starker Konsens (12/12)</b>	

5.11	Empfehlung	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Kombination aus dem mütterlichen Altersrisiko, dem Gestationsalter, der Nackentransparenz und den Serummarkern freies beta-hCG und PAPP-A (kombiniertes ETS) weist im Screening auf Trisomie 21 in der Allgemeinbevölkerung ohne zellfreie DNA-Analyse die <b>höchste Testgüte</b> auf und <i>sollte</i> daher das <b>Konzept der ersten Wahl</b> sein.	
Evidenzgrad <b>2a</b>	Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 15;3(3):CD012599. doi: 10.1002/14651858.CD012599	
	<b>starker Konsens (12/12)</b>	

5.1	Empfehlung	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Wenn bei der Risikoberechnung nach kombiniertem ETS ein intermediäres Risiko zwischen 1:50 und 1:1000 ermittelt wird, <i>sollten</i> ergänzende Untersuchungen angeboten werden. Dies schließt entweder die Untersuchung des <b>Nasenbeins</b> , des <b>Ductus venosus</b> Flusses oder des <b>Trikuspidalklappenflusses</b> oder die <b>cfDNA</b> Analyse ein.  Der zweistufige Ansatz mit der <b>cfDNA</b> -Analyse bei Feten mit intermediärem Risiko hat eine etwas höhere Detektionsrate und eine erheblich niedrigere Falsch-Positiv-Rate, als die <b>zusätzlichen Ultraschallmarker</b> .	
Evidenzgrad <b>2b</b>	Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jul;34(1):14-8. doi: 10.1002/uog.6412.  Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Mar;33(3):259-64. doi: 10.1002/uog.6318.  Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. 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 Jan;33(1):18-22. doi: 10.1002/uog.6264.  Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 May;33(5):512-7. doi: 10.1002/uog.6330.  Kagan KO, Sroka F, Sonek J, Abele H, Lüthgens K, Schmid M, Wagner P, Brucker S, Wallwiener D, Hoopmann M. First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Apr;51(4):437-444. doi: 10.1002/uog.18905.  Kagan KO, Maier V, Sonek J, Abele H, Lüthgens K, Schmid M, Wagner P, Hoopmann M. False-Positive Rate in First-Trimester Screening Based on Ultrasound and Cell-Free DNA versus First-Trimester Combined Screening with Additional Ultrasound Markers. Fetal Diagn Ther. 2019;45(5):317-324. doi: 10.1159/000489121.  Prodan NC, Wiechers C, Geipel A, Walter A, Siegmann HJ, Kozlowski P, Hoopmann M, Kagan KO. Universal Cell Free DNA or Contingent Screening for Trisomy 21: Does It Make a Difference? A Comparative Study with Real Data. Fetal Diagn Ther. 2022;49(3):85-94. doi: 10.1159/000523738.	
	<b>starker Konsens (12/12)</b>	

<b>5.15</b>	<b>Empfehlung</b>	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei einer <b>Fetal Fraction</b> unterhalb des <b>Test-spezifischen Grenzwertes</b> bleibt die cfDNA-Analyse ergebnislos. Dieser liegt in der Regel bei etwa <b>4%</b> . Eine Wiederholung der Untersuchung <i>sollte</i> nach einem Zeitintervall von etwa 2 Wochen erfolgen. Die Wiederholung führt in etwa 60% der Fälle zu einem Ergebnis.	
Evidenzgrad <b>2b</b>	Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Jun;47(6):698-704. doi: 10.1002/uog.15851.	
	<b>starker Konsens (12/12)</b>	

<b>5.16</b>	<b>Empfehlung</b>	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei wiederholt <b>nicht auswertbaren</b> cfDNA-Tests besteht ein erhöhtes Risiko für Chromosomenstörungen, insbesondere für Trisomie 18, 13 und Triploidie.  Als weiterführende Abklärungsmaßnahmen <i>sollte</i> eine diagnostische Punktion oder alternativ eine erneute sonographische Risikoevaluation (kombiniertes ETS) durch einen erfahrenen Pränatalmediziner erfolgen.	
Evidenzgrad <b>2b</b>	Nicolaides KH, Syngelaki A, del Mar Gil M, Quezada MS, Zinevich Y. Prenatal detection of fetal triploidy from cell-free DNA testing in maternal blood. Fetal Diagn Ther. 2014;35(3):212-7. doi: 10.1159/000355655.  Bardi F, Bet BB, Pajkrt E, Linskens IH, Bekker MN, Sistermans EA, Bilardo CM, Elvan-Taşpınar A. Additional value of advanced ultrasonography in pregnancies with two inconclusive cell-free DNA draws. Prenat Diagn. 2022 Oct;42(11):1358-1367. doi: 10.1002/pd.6238.	
	<b>starker Konsens (12/12)</b>	

<b>5.18</b>	<b>Empfehlung</b>	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Im Rahmen eines 2-Stufen-Ansatzes <i>kann</i> nach Berechnung des kombinierten ETS-Risikos eine cfDNA-Analyse im intermediären Risikokollektiv erfolgen. Dies führt zu einer Erhöhung der Testgüte im Vergleich zum eigentlichen kombinierten ETS.	
Evidenzgrad <b>1b</b>	Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK, Sundberg K, Kjaergaard S, Zingenberg H, Tabor A. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Apr;51(4):470-479. doi: 10.1002/uog.17562.  Prodan NC, Wiechers C, Geipel A, Walter A, Siegmann HJ, Kozłowski P, Hoopmann M, Kagan KO. Universal Cell Free DNA or Contingent Screening for Trisomy 21: Does It Make a Difference? A Comparative Study with Real Data. Fetal Diagn Ther. 2022;49(3):85-94. doi: 10.1159/000523738  Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Jan;47(1):45-52. doi: 10.1002/uog.15783.	
	<b>starker Konsens (12/12)</b>	

6.1	Empfehlung	
<b>EK, RL</b>	<p>Folgende <b>Komponenten des Ersttrimester-Screenings</b> <i>sollen</i> Beachtung finden:</p> <p>RL Vorgeburtliche Risikoabklärung:</p> <p><u>Beratung</u> durch verantwortliche Ärztliche Person (Arztvorbehalt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beratung <b>vor</b> der Untersuchung: Risikoberechnung vs Diagnostischer Test</li> <li>• Schriftliche <b>Einwilligung</b></li> <li>• Beratung <b>nach</b> der Untersuchung</li> </ul> <p><u>Qualität</u>: anerkannter Stand von Wissenschaft und Technik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geräte</li> <li>• Laboratoriumsmedizinische Untersuchungen</li> <li>• Algorithmus</li> <li>• Berichtsqualität</li> </ul> <p><u>Externe jährliche Qualitätssicherung</u> (alle diagnostischen Schritte): Ultraschall:</p> <p><b>Bilder, Messwerte</b>verteilung (Vergleich Referenzwerte)</p> <p>laboratoriumsmedizinische Untersuchungen</p> <p>Algorithmus</p> <p>Gesamtperformance</p>	
	starker Konsens (10/10)	

6.2	Empfehlung	
Empfehlungsgrad <b>A ↑↑</b>	<p>Die Reproduzierbarkeit der Nackentransparenz-Messung hängt von <b>Training, Standardebene, jährlicher Qualitätskontrolle</b> (Ultraschallbilder und Messwertverteilung, DR &amp; FPR) und <b>individuellem kontinuierlichem Feedback</b> ab.</p> <p>Nur bei Einhaltung der <b>FMF-UK Kriterien</b> können die in Studien publizierten Detektionsraten erreicht werden (Empfehlungen 5.2, Abbildung 5.1).</p> <p>Das jährliche externe Audit <i>so</i>ll sicherstellen, dass die Qualitätsanforderungen erreicht werden (Empfehlungen 4.1-5, 5.2, Abbildung 5.1)</p>	
Evidenzgrad <b>1</b>	<p>Kagan KO, Wright D, Etchegaray A, Zhou Y, Nicolaides KH. Effect of deviation of nuchal translucency measurements on the performance of screening for trisomy 21. Ultrasound in obstetrics &amp; gynecology. 2009;33(6):657-664. doi:10.1002/uog.6370</p> <p>Abele H, Wagner N, Hoopmann M, Grischke EM, Wallwiener D, Kagan KO. Effect of deviation from the mid-sagittal plane on the measurement of fetal nuchal translucency. Ultrasound in obstetrics &amp; gynecology. 2010a;35(5):525-529. doi:10.1002/uog.7599</p> <p>Abele H, Hoopmann M, Wright D, Hoffmann-Poell B, Huettelmaier M, Pintoff K, Wallwiener D, Kagan KO. Intra- and interoperator reliability of manual and semi-automated measurement of fetal nuchal translucency by sonographers with different levels of experience. Ultrasound in obstetrics &amp; gynecology. 2010b;36(4):417-422. doi:10.1002/uog.8809</p> <p>Kagan KO, Abele H, Yazdi B, Böer B, Pintoff K, Wright D, Hoopmann M. Intraoperator and interoperator repeatability of manual and semi-automated measurement of increased fetal nuchal translucency according to the operator's experience. Prenatal diagnosis. 2011a;31(13):1229-1233. doi:10.1002/pd.2868</p> <p>Kagan KO, Hoopmann M, Baker A, Huebner M, Abele H, Wright D. Impact of bias in crown-rump length measurement at first-trimester screening for trisomy 21. Ultrasound in Obstetrics &amp; Gynecology. 2012;40(2):135-139. doi:10.1002/uog.11095</p> <p>Chitayat D, Langlois S, Douglas Wilson R; SOGC GENETICS COMMITTEE; CCMG PRENATAL DIAGNOSIS COMMITTEE. J Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. Obstet Gynaecol Can. 2011 Jul;33(7):736-750. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34961-1.PMID: 21749752</p> <p>Thornburg LL, Bromley B, Dugoff L, Platt LD, Fuchs KM, Norton ME, McIntosh J, Toland GJ, Cuckle H United States' experience in nuchal translucency measurement: variation according to provider characteristics in over five million ultrasound examinations. Nuchal Translucency Quality Review Program of the Perinatal Quality Foundation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Nov;58(5):732-737. doi: 10.1002/uog.23621.PMID: 33634915</p>	
	<b>starker Konsens (10/10)</b>	

7.2	Handlungsempfehlung
Empfehlungsgrad: <b>A</b>	Es <i>soll</i> jeder Schwangeren ein <b>Screening für Präeklampsie @11-13<sup>+6</sup> SSW angeboten</b> werden. Das Screening für Präeklampsie @ 11-13 <sup>+6</sup> SSW <i>soll</i> durch den Algorithmus der Fetal Medicine Foundation durchgeführt werden. Der A. uterina Doppler <i>soll</i> nach Fetal Medicine Foundation UK Kriterien erfolgen.
Evidenzgrad: <b>1b</b>	<p>Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. Fetal Diagn Ther 2013;33:8–15. DOI: 10.1159/000341264</p> <p>O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. Am J Obstet Gynecol.2016 Jan;214(1):103.e1-103.e12. PMID: 26297382 DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.034</p> <p>O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Jani J, Molina FS, Matallana C de Paco, Papantoniou N, Persico N, Plasencia W, Singh M, Nicolaides KH. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2017;49:751–755.DOI:10.1002/uog.17399</p> <p>Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, Gratacos E. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. Am J Obstet Gynecol 2013;208:203.e1-10 DOI: 10.1016/j.ajog.2012.12.016</p> <p>Mosimann B, Amylidi-Mohr SK, Surbek D, Raio L. First trimester screening for preeclampsia – a systematic review. Hypertension in Pregnancy.2020 DOI:10.1080/10641955.2019.1682009</p> <p>Khalil A, Nicolaides KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 42: 478–479. DOI: 10.1002/uog.12366</p>
	<b>starker Konsens (12/12)</b>

7.3	Empfehlung
Empfehlungsgrad: <b>A</b>	Schwangere mit einem Präeklampsie Risiko von >1:100 durch den Algorithmus der Fetal Medicine Foundation @11-13 <sup>+6</sup> SSW <i>sollen</i> ab sofort mit <b>Aspirin 150mg</b> jeden Abend bis 36 <sup>+0</sup> SSW <i>therapiert</i> werden.
Evidenzgrad: <b>1b</b>	<p>Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559. Epub 2017 Jun 28.</p>
	<b>starker Konsens (12/12)</b>

8.1	Empfehlung
Empfehlungsgrad: <b>A</b>	Schwangeren nach Frühgeburt, Blutung oder verkürzter Cx kann im ersten Trimenon orales oder vaginal micronisiertes Progesteron angeboten werden.
Evidenzgrad: <b>1A</b>	Saccone G, Schoen C, Franasia JM, Scott RT, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials Fertil Steril .2017 Feb;107(2):430-438.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031.Epub 2016 Nov 22.
	starker Konsens (11/11)

9.1	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Indikation für ein Screening für AIP / PAS zwischen 11-13 <sup>+6</sup> SSW sollte auf folgende Parameter geachtet werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sectionarbe nicht darstellbar</li> <li>• Unterbrechung der Blasenwand</li> <li>• dünnes retroplazentare Myometrium</li> <li>• intraplazentare Lakunen</li> <li>• retroplazentarer arterieller throphoblastischer Blutfluss</li> <li>• irreguläre Plazentagefäße</li> </ul>
Evidenzgrad <b>1b</b>	D'Antonio F, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Buca D, Forlani F, Minneci G, Foti F, Manzoli L, Liberati M, Acharya G, Cali G. First-trimester detection of abnormally invasive placenta in high-risk women: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Feb;51(2):176-183. doi: 10.1002/uog.18840.  Panaiotova J, Tokunaka M, Krajewska K, Zosmer N, Nicolaides KH. Screening for morbidly adherent placenta in early pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Jan;53(1):101-106. doi: 10.1002/uog.20104.
	starker Konsens (11/11)

10.1	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei tiefer Insertion der Nabelschnur im ersten Trimenon <i>sollte</i> im ersten und frühen zweiten Trimenon ein Screening mit vaginalen Ultraschall und Farbdoppler für Vasa Praevia erfolgen.
Evidenzgrad <b>1b</b>	Derisbourg S, Boulay A, Lamy C, Barlow P, Van Rysselberge M, Thomas D, Rozenberg S, Daelemans C. First trimester ultrasound prediction of velamentous cord insertions: a prospective study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021 Aug;34(16):2642-2648. doi: 10.1080/14767058.2019.1670797.  Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, Okai T. Velamentous cord insertion: significance of prenatal detection to predict perinatal complications. Taiwan J Obstet Gynecol. 2006 Mar;45(1):21-5. doi: 10.1016/S1028-4559(09)60185-6. PMID: 17272203  Hasegawa J, Nakamura M, Sekizawa A, Matsuoka R, Ichizuka K, Okai T. Prediction of risk for vasa previa at 9-13 weeks' gestation. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Oct;37(10):1346-51. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01525.x. PMID: 21564407
	starker Konsens (11/11)

<b>11.1</b>	<b>Empfehlung</b>	
Empfehlungsgrad: <b>B</b>	Wird ein GDM Screening im ersten Trimester durchgeführt, <i>so//</i> dies durch einen 75g oGTT erfolgen.	
Evidenzgrad <b>1b</b>	Yeral MI, Ozgu-Erdinc AS, Uygur D, Doga Seckin K, Fatih Karsli M, Nuri Danisman A. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester, comparison of fasting plasma glucose, two-step and one-step methods: a prospective randomized controlled trial. Endocrine. 2013. DOI 10.1007/s12020-013-0111-z	
	starker Konsens (10/10)	

<b>11.2</b>	<b>Empfehlung</b>	
Empfehlungsgrad: <b>EK</b>	Ein LGA (Makrosomie) Screening im ersten Trimenon sollte durchgeführt werden, wenn: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bereits ein Kind mit Makrosomie geboren wurde</li> <li>• andere Risikofaktoren für ein LGA vorliegen.</li> </ul>	
Evidenzgrad	starker Konsens (10/10)	



## Inhaltsverzeichnis

<b>HERAUSGEBENDE FEDERFÜHRENDE FACHGESELLSCHAFTEN (PARITÄTISCH):</b>	<b>3</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG IN EINFACHER SPRACHE:</b>	<b>4</b>
<b>DIE WICHTIGSTEN EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK:</b>	<b>4</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>17</b>
<b>1 GELTUNGSBEREICH UND ZWECK</b>	<b>20</b>
1.1 Zielsetzung und Fragestellung	20
1.2 Versorgungsbereich	20
1.3 Patientenzielgruppe	20
1.4 Anwenderzielgruppe/Adressat*innen:	20
1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	20
1.6 Besonderer Hinweis	20
1.7 Genderhinweis	21
<b>2 EINLEITUNG</b>	<b>22</b>
2.1 Screening und Diagnostik @11-13 <sup>+6</sup> Schwangerschaftswochen	22
Wann?	22
Wer?	22
Ultraschall-Geräteausstattung	23
Dokumentation	23
Sicherheitsaspekte des Ultraschalls	23
Vorgehen, wenn die Untersuchung nicht dem Standard dieser Leitlinien folgend durchgeführt werden kann	23
2.2 Mehrlingsschwangerschaften	24
<b>3 RECHTLICHE GRUNDLAGEN</b>	<b>25</b>
3.1 Aufklärung und Beratung	25
Deutschland	25
Österreich	26
Schweiz	27
3.2 Schwangerschaftsabbruch	28
<b>4 SCREENING FÜR FEHLBILDUNGEN @ 11-13<sup>+6</sup> SSW (BIOMETRIE &amp; ANATOMIE)</b>	<b>29</b>
4.1 Fetale Biometrie	29
Scheitel-Steiß-Länge (SSL)	29
Biparietaler Diameter (BPD) und Kopfumfang (HC)	30
Bauchumfang (AC):	30
Femurlänge (FL):	31
4.2 Fetale Anatomie	33
Überblick über den Feten und die Plazenta	33
Fruchtwasser und Eihäute	34
Kopf und Gehirn	34
Gesicht	35
Nacken	36
Thorax und Herz	36
Gastrointestinaltrakt	37
Bauchwand	38
Nabelschnur	38
Wirbelsäule	38
Extremitäten	39
Genitalien	39
Rolle des dreidimensionalen (3D) und 4D Ultraschalls	39
4.3 Detektionsraten nicht-chromosomaler Fehlbildungen	42
4.4 Detektionsraten: strukturiertes vs nicht-strukturiertes vs fehlendes Untersuchungsprotokoll	45
4.5 Indirektes vs direktes Screening für Fehlbildungen	50
4.6 Indirektes vs direktes Screening für Herzfehler	54
4.7 Fehlbildungsdiagnostik im zweiten nach frühem Ersttrimester Fehlbildungsschall	57
4.8 Bedeutung des Fehlbildungsschalls @11-13 <sup>+6</sup> SSW vs @18-23 SSW: Benefit für die Eltern	58
4.9 Psychologische Aspekte des Erst-Trimester-Screenings	58
<b>5 SCREENING FÜR CHROMOSOMENSTÖRUNGEN @ 11-13<sup>+6</sup> SSW</b>	<b>60</b>
5.1 Statistische Kennziffern zur Beurteilung der Testgüte von Screeninguntersuchungen	60
Vierfeldertafel	60

5.2	Häufigkeit von Chromosomenstörungen .....	61
5.3	Beratung vor der Untersuchung .....	61
5.4	Ersttrimester-Screening .....	63
	Grundsätzlicher Ansatz der Risikoberechnung .....	63
5.5	Risikoalgorithmen .....	64
	Altersrisiko, Gestationsalter und Wiederholungsrisiko .....	64
	Ultraschall-basierte Untersuchungsverfahren .....	64
	<b>Fetale Nackentransparenz</b> .....	64
	Methodik und Meßregeln .....	64
	Normkurve .....	66
	Nackentransparenz bei Trisomie 21, 18 und 13 .....	68
	Erhöhte NT als Marker für strukturelle Fehlbildungen, genetische Syndrome und andere Chromosomenstörungen .....	69
	<b>Zusätzliche Risikomarker Nasenbein, Trikuspidalklappenfluss und Ductus venosus Blutfluss</b> .....	72
	Nasenbein .....	72
	Trikuspidalklappenblutfluss .....	74
	Duktus venosus Blutfluss .....	75
	Serummarker .....	76
	Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 .....	78
	2-Stufen-Screening mit Nasenbein, Trikuspidalklappen oder Ductus venosus-Fluss bei intermediärem Risiko .....	80
5.6	Zellfreie DNA Analyse (cfDNA) .....	81
	Fetale Fraktion .....	81
	Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 .....	84
5.7	Sinnvolle Verwendung der verschiedenen Methoden .....	86
5.8	NIPT nicht ohne ETS .....	89
5.9	Screening auf anderen Chromosomenstörungen mittels cfDNA-Analyse .....	89
5.10	Screening auf gonosomale Chromosomenstörungen mittels cfDNA-Analyse .....	91
5.11	Screening auf seltene autosomale Trisomien mittels cfDNA-Analyse .....	91
5.12	Screening auf Mikrodeletionen/-duplikationen mittels cfDNA-Analyse .....	92
5.13	Screening auf strukturelle Chromosomenstörungen (genome wide Screening) mittels cfDNA-Analyse .....	93
5.14	Zusammenfassung .....	94
6	<b>QUALITÄTSSICHERUNG &amp; AUDIT @ 11+13<sup>+6</sup> SSW</b> .....	95
	(I) Scoring Systeme zur Bildbewertung (qualitativ): .....	96
	(II) statistische Methoden zur Bewertung der Messwertverteilung (quantitativ) .....	96
	(III) Prüfung der Gesamtperformance .....	96
7	<b>SCREENING FÜR PRÄEKLAMPSIE UND FGR @ 11-13<sup>+6</sup> SSW</b> .....	98
7.1	Screening für Präeklampsie .....	98
	Risikoalgorithmen .....	98
	Hintergrundrisiko .....	98
	Ultraschall .....	99
	Doppler .....	99
	Biochemie .....	101
	Biophysikalischen Untersuchungen. ....	102
	Software-Algorithmen .....	102
7.2	Screening für FGR (keine Plazentainsuffizienz) .....	104
	Doppler .....	104
	Multifaktorielles Screening .....	104
7.3	Screening für Totgeburten .....	104
7.4	Prävention von Präeklampsie und Wachstumsrestriktion .....	105
8	<b>SCREENING FÜR FRÜHGEBURT @ 11-13<sup>+6</sup> SSW</b> .....	107
8.1	Screening .....	107
	Ultraschall .....	107
	Cervix-Länge .....	107
	Cervix-Elastographie .....	108
	Biochemischen Marker .....	108
	Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) .....	108
	freies beta-HCG (f-βhCG) .....	108
	Placental Growth Factor (PLGF) .....	108
	Placenta Protein 13 (PP13) .....	108
	Vitamin D .....	109

Maternale und sonographische Parameter .....	109
Mütterliche Hämodynamik .....	109
Bakterielle Vaginose .....	110
<b>8.2 Ersttrimester Prävention und Therapie von Frühgeburten @11-13<sup>+6</sup> SSW .....</b>	<b>110</b>
Progesteron (vaginal, i.m., oral) .....	110
Aspirin .....	111
Cerclage .....	111
Früher totaler Muttermundverschluss (fTMMV) .....	111
Pessar .....	111
<b>8.3 Ersttrimester-Screening für Spätgeburt @ 11-13<sup>+6</sup> SSW .....</b>	<b>111</b>
<b>9 SCREENING FÜR ABNORMAL INVASIVE PLACENTA (AIP) &amp; PLACENTA ACCRETA SPECTRUM (PAS) @ 11-13<sup>+6</sup> SSW .....</b>	<b>112</b>
9.1 Narbenschwangerschaft und Plazenta-Anomalien .....	112
9.2 Die abnormal invasive Plazenta (AIP) und das Plazenta accreta Spektrum (PAS) .....	112
<b>10 SCREENING FÜR INSERTIO VELAMENTOSA &amp; VASA PRAEVIA @ 11-13<sup>+6</sup> SSW .....</b>	<b>113</b>
10.1 Insertio velamentosa und Vasa praevia .....	113
<b>11 SCREENING FÜR DIABETES MELLITUS UND LGA @ 11-13<sup>+6</sup> SSW .....</b>	<b>115</b>
11.1 Ersttrimester-Screening für abnormalen Glukosemetabolismus .....	115
11.2 Screening für GDM / iGDM @ 11-13 <sup>+6</sup> SSW .....	115
11.3 Screening für Typ 1 Diabetes mellitus @ 11-13 <sup>+6</sup> SSW .....	117
11.4 Screening für LGA Feten (nicht-diabetisch) @ 11-13 <sup>+6</sup> SSW .....	117
11.5 Frühe Intervention des GDM < 20 SSW .....	119
<b>12 WICHTIGE FORSCHUNGSFRAGEN .....</b>	<b>120</b>
<b>13 APPENDIX .....</b>	<b>120</b>
13.1 10 goldene Regeln im Umgang mit NIPT <sup>355</sup> .....	120
13.2 Wegweiser auffälliger NIPT <sup>356</sup> .....	121
<b>14 ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE .....</b>	<b>122</b>
14.1 Leitlinienkoordinator/Ansprechpartner .....	122
14.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen .....	122
14.3 Patientinnen/Bürgerinnenbeteiligung .....	123
14.4 Methodische Begleitung .....	123
<b>15 INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE .....</b>	<b>123</b>
15.1 Methodische Grundlagen .....	123
15.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz .....	123
15.3 Kritische Bewertung der Evidenz .....	123
15.4 Konsensfindung .....	124
15.5 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke .....	124
<b>16 REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT .....</b>	<b>125</b>
16.1 Finanzierung der Leitlinie .....	125
16.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten .....	125
<b>17 EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG .....</b>	<b>126</b>
<b>18 GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN .....</b>	<b>126</b>
<b>19 VERWENDETE ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>127</b>
<b>20 VERZEICHNIS DER STATEMENTS .....</b>	<b>130</b>
<b>21 VERZEICHNIS DER EMPFEHLUNGEN .....</b>	<b>130</b>
<b>22 VERZEICHNIS DER TABELLEN .....</b>	<b>131</b>
<b>23 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN .....</b>	<b>131</b>
<b>24 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>133</b>

# 1 Geltungsbereich und Zweck

## 1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Die rasche Entwicklung sonographischer, biochemischer und molekularer Methoden zwischen 11-13<sup>+6</sup> Schwangerschaftswochen (SSW) hat erforderlich gemacht, dass Vorschläge für ein strukturiertes und qualitätsgesichertes Vorgehen vorgelegt werden, um Patientinnen bestmögliche Beratung, Diagnostik und Prävention anbieten zu können.

Fragestellung: klare leicht verständliche Informationen zu liefern, was derzeit an Diagnostik verfügbar ist bezüglich:

- Chromosomenstörungen,
- Fehlbildungen,
- Plazentationsstörungen (Präeklampsie, Wachstumsretardierung, Fruchttod, Fehlgeburt),
- Abnormal invasive Plazenta (AIS ) /Placenta accreta Spectrum (PAS), Insertio velamentosa, Vasa praevia,
- Glukosestoffwechselstörungen und Makrosomie,
- Frühgeburt,

wie die Leistungsfähigkeit einzelner sonographischer, biochemischer und molekularer Komponenten ist und was das derzeit vorgeschlagene Standard-Vorgehen sowie ein optionales Vorgehen ist, Informationen darüber zu geben, wie die spätere Manifestation von Risiken, die im ersten Trimenon als erhöht identifiziert wurden, durch prophylaktische Maßnahmen verringert werden können, Informationen darüber zu geben, wie ein individuell zugeschnittenes Management der Schwangerschaft aussieht.

## 1.2 Versorgungsbereich

Deutschland, Österreich, Schweiz

## 1.3 Patientenzielgruppe

Schwangere mit vitalen Einlingsschwangerschaften zum Zeitpunkt 11-13<sup>+6</sup> Schwangerschaftswochen

## 1.4 Anwenderzielgruppe/Adressat\*innen:

Die Leitlinie richtet sich an Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, die DEGUM, ÖGUM und SGUMGG, die DGGG, ÖGG, SGG, die DGPM und DGPGM, den BVF und die ACHSE und dient zur Information für Hebammen.

## 1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Langversion: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/085-002>
- Kurzversion
- Leitlinienreport mit Evidenztabelle

## 1.6 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung dieser Leitlinie entsprechen können.

Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Leitlinien-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der Leitlinien-Redaktion unzulässig und strafbar.

Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

#### 1.7 Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für alle Geschlechter.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Screening und Diagnostik @11-13<sup>+6</sup> Schwangerschaftswochen**

Die Ziele des Ersttrimester Screenings zwischen 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> SSW sind die Identifikation von Risikofaktoren, die zum einen eine weiterführende Diagnostik und zum anderen eine Intervention zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft in einer selbst-selektierten Population ermöglichen.

Screening wird hier als Angebot verstanden, anlasslos und freiwillig (opportunistisch) eine Untersuchung wahrzunehmen.

Dies schließt die Anamnese, Ultraschall, biochemische, biophysikalische und genetische Faktoren der Mutter und des Feten ein.

Das hier vorgelegte Konzept ist evidenzbasiert und ist nicht Inhalt der Mutterschaftsrichtlinien.

Das Ersttrimester Screening erfolgt qualitätsgesichert.

Die Leitlinie soll den Betreuenden einen systematischen Überblick über die derzeitigen Möglichkeiten zum Zeitpunkt 11-13<sup>+6</sup> SSW geben.

Das Ersttrimester Screening hat sich aus der Messung der fetalen Nackentransparenz (NT) hin zu einer frühen Untersuchung fetaler und mütterlicher Risikofaktoren entwickelt. Von Nackenfalte (oder persistierendem Nackenödem) spricht man ausschließlich im zweiten Trimenon.

Die jüngere Einführung des nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) mittels zellfreier plazentarer DNA (cfDNA) hat eine Evaluierung und Neupositionierung des Ersttrimester Screenings unter evidenz-basierten Gesichtspunkten notwendig gemacht.

#### **Wann?**

Das Konzept des Ersttrimester-Screenings von 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> SSW (SSL 45-84mm) ermöglicht am Ende des ersten Trimenons die Erkennung schwerer fetaler Fehlbildungen, eines hohen Risikos für die spätere Entwicklung einer Präeklampsie sowie einer Wachstumsrestriktion und, sofern nach qualifizierter Aufklärung und Beratung von der Schwangeren gewünscht, eines hohen Risikos für Chromosomenstörungen. Die frühe Fehlbildungsdiagnostik ist jedoch kein Ersatz für die Organdiagnostik zwischen 18 und 23 SSW, da einige Fehlbildungen erst später erkennbar sind.

#### **Wer?**

Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, die die in dieser LL beschriebenen Standards erfüllen (Arztvorbehalt).

Wesentliche Komponenten einer hohen Detektionsrate im ersten Trimenon sind:

- Absolvieren einer spezialisierten Ultraschall-Ausbildung, um diagnostischen Ultraschall bei Schwangeren durchführen zu können (mit ALARA Kenntnissen).
- Anhaltende Weiterbildung in Ultraschalldiagnostik.
- Etablierte Algorithmen für das Management verdächtiger / abnormaler Befunde.
- Erfolgreiche jährliche Teilnahme an einem Qualitätssicherungsprogramm, welches die in dieser LL beschriebenen Standards überprüft.

## Ultraschall-Geräteausstattung

Minimale gerätetechnische Voraussetzungen sind: <sup>1,2</sup>

2.1	Empfehlung	
<b>EK</b>	Minimale <b>gerätetechnische Voraussetzungen</b> <i>sollen</i> beachtet werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>real-time, grey-scale</b>, Ultraschall (<b>2D, B-Bild</b>),</li> <li>• <b>Farbdoppler</b> (Power Doppler), <b>gepulster Doppler</b></li> <li>• <b>M-Mode</b></li> <li>• <b>transabdominale Ultraschallköpfe</b> (elektronische und/oder mechanische curved array bzw. lineare, breitbandig, Frequenzbereich 3,0-7,5 MHz), ggfs.</li> <li>• <b>transvaginale Ultraschallköpfe</b> (elektronische und/oder mechanische, breitbandig, hochfrequent (4,0-10,0MHz)</li> <li>• einstellbare <b>Acoustic Power</b> Kontrolle, Standardparameter (<b>TIs, TIb, MI</b>)</li> <li>• <b>Freeze</b> und <b>Online-Zoom-Fähigkeit</b></li> <li>• Video-<b>Cine-Loop</b>-Fähigkeit</li> <li>• elektronische Caliper (minimale Diskrimination <b>0,1 mm</b>)</li> <li>• Speicher- und Druckmöglichkeiten für Bilder</li> <li>• regelmäßige technische Überprüfung (s.a. Ultraschallvereinbarung)</li> </ul>	
	starker Konsens (10/10)	

## Dokumentation

Die Aufklärung und schriftliche Einwilligung in die Untersuchung ist zu dokumentieren. Es soll ein Arztbrief von der Untersuchung elektronisch oder als Papierausdruck erstellt werden. Das Dokument soll lokal gespeichert werden. Ein Ausdruck soll der Schwangeren und dem überweisenden Arzt ausgehändigt werden.

## Sicherheitsaspekte des Ultraschalls

Für alle pränatalen Ultraschalluntersuchungen gilt das ALARA-Prinzip (As Low As Reasonably Achievable): die notwendigen diagnostischen Informationen sollten mit den niedrigsten Schallintensitäten in der kürzestmöglichen Zeit gewonnen werden.

Biosafety Indices sind der 'Thermal Index in soft tissue' (TIs) und der 'Thermal Index in bone' (TIb) sowie der 'Mechanical Index' (MI). Ab 10 SSW sollte der TIb verwendet werden, der MI spielt pränatal eine untergeordnete Rolle. Im B-mode und M-mode ist der TIb niedrig, mit dem gepulsten Doppler sind die Energien jedoch höher. Die empfohlenen maximalen Untersuchungszeiten sind für einen TIb <0.7 (unbegrenzt), 0.7-1 (<60'), 1.0-1.5 (<30'), 1.5-2 (<15'), 2-2.5 (<4') und 2.5-3 (<1').<sup>3,4</sup>

## Vorgehen, wenn die Untersuchung nicht dem Standard dieser Leitlinien folgend durchgeführt werden kann

Für diesen Fall soll die Schwangere an einen Arzt überwiesen werden, der die Untersuchung entsprechend diesem Standard durchführen kann.

<b>2.2</b>	<b>Empfehlung</b>	
<b>EK</b>	<p>Wenn die Untersuchung nicht entsprechend des Standards dieser Leitlinie durchgeführt werden kann:  <i>so//</i> die Patientin an eine Stelle überwiesen werden, wo die Untersuchung entsprechend dieser LL durchgeführt werden kann,          die Patientin <i>so//</i> detailliert darüber informiert werden, was ein Ersttrimester Screening ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Beratung vor</b> und <b>nach</b> der Untersuchung</li> <li>• Suche nach <b>Fehlbildungen</b></li> <li>• Suche nach <b>Präeklampsie und Wachstumsrestriktion</b>,</li> <li>• Suche nach <b>Chromosomenstörungen</b></li> <li>• Suche nach weiteren <b>Schwangerschaftsproblemen</b> (bei Indikation)</li> </ul> <p>und darüber, was die <b>potentiellen Ergebnisse</b> und <b>Konsequenzen</b> eines ETS sind.          Die Beratung <i>so//</i> sicherstellen, dass <b>jeder Patientin</b> ein <b>Ersttrimester Screening entsprechend dem Standard in dieser Leitlinie angeboten</b> wird.          Ist eines der Risiken nach ETS oder NIPT erhöht, <i>so//</i> die Schwangere rasch einer Institution zugeführt werden, die eine Abklärung durchführen kann, um unnötige Ängste zu vermeiden.</p>	
	starker Konsens (11/11)	

## 2.2 Mehrlingsschwangerschaften

Die [AWMF 015-087 S2e-Leitlinie Überwachung und Betreuung von Zwillingschwangerschaften](#) (1.5.2020)<sup>5</sup> beschreibt, wie die Betreuung von Zwillingen erfolgen soll (Kapitel 3 folgende).

Die Bestimmung der Chorionizität, der Amnionverhältnisse, der Lage, der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) und NT zum Zeitpunkt 11-13<sup>+6</sup> SSW sind von herausragender Wichtigkeit für das weitere Management der Schwangerschaft.<sup>5</sup>



### 3 Rechtliche Grundlagen

#### 3.1 Aufklärung und Beratung

Die Einhaltung des Facharztstandard bedeutet, dass Patientinnen, für die eine Leistung nicht selbst nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik erbracht werden kann, an eine Institution geschickt werden, wo sie erbracht werden kann. Dies nicht zu tun ist eine Standardunterschreitung und ist haftungsbegründend.

#### Deutschland

In Deutschland werden die rechtlichen Voraussetzungen für den Umgang mit der **vorgeburtlichen Risikoabklärung bestimmter genetischer Eigenschaften** und für **genetische Analysen** im **Gendiagnostikgesetz (GenDG, 2010)**<sup>6</sup> definiert. Die in der Folge eingerichtete **Gendiagnostik-Kommission (GEKO)** am **Robert-Koch-Institut (RKI)** erstellt Richtlinien (**RL**) für die konkrete Umsetzung beim Umgang mit genetischen Analysen wie der vorgeburtlichen Risikoabklärung mittels Aneuploidie-Screening im ETS oder dem cfDNA-Screening.

Hier sind insbesondere die **Richtlinie vorgeburtliche Risikoabklärung**<sup>7</sup> sowie die **Richtlinie vorgeburtliche Untersuchung**<sup>8</sup> relevant. Hier ist besonders auf den **Arztvorbehalt** und die **Aufklärung** hinzuweisen:

Die Richtlinie zur **vorgeburtlichen Risikoabklärung**<sup>7</sup> beschreibt die Verpflichtung zu einer **Beratung** der Schwangeren **vor** einem Ersttrimester Screening sowie **nach Vorliegen** der Ergebnisse und beschreibt **Details** der **durchzuführenden Qualitätssicherung**.

*Vor Einholung der Einwilligung hat die verantwortliche ärztliche Person die betroffene Person über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären. Der betroffenen Person ist nach der Aufklärung eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen.*

Die GEKO präziserte die Einordnung der **cfDNA** und die entsprechende Beratungsqualifikation: Untersuchungen an **zirkulierender plazentarer DNA** aus mütterlichem Blut sind - im Gegensatz zur vorgeburtlichen Risikoabklärung - den vorgeburtlichen **genetischen Analysen** zur Feststellung genetischer Eigenschaften zugeordnet. Damit gelten für die **fachgebundene genetische Beratung** die Qualifikationsinhalte, deren essentielle Grundlagen sich in 72 Fortbildungseinheiten und der dazugehörigen Qualifizierungsmaßnahme vermitteln lassen. Die Qualifikation **fachgebundene genetische Beratung** ist auch für das **Ersttrimester Screening** verpflichtend.

Die Einhaltung dieser Richtlinien sind für das Ersttrimester Screening **obligatorisch**.

In den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (**G-BA**) über die ärztliche Betreuung in der Schwangerschaft und nach der Entbindung (**‘Mutterschafts-Richtlinien’**) sind die frühzeitige Erkennung von Risikoschwangerschaften und -geburten als vorrangiges Ziel der ärztlichen Schwangerenvorsorge definiert. Im Abschnitt B der Richtlinie ist neben anderen anamnestischen Faktoren von Risikoschwangerschaften das mütterliche Alter unter 18 Jahren oder über 35 Jahren aufgeführt.<sup>9</sup>

Inhalt und Zeitpunkte der Untersuchungen im Verlauf der Schwangerschaft sind in den Richtlinien zur Betreuung (**‘Mutterschafts-Richtlinien’**) geregelt. Diese sehen im Verlauf drei Ultraschalluntersuchungen bei **8<sup>+0</sup>-11<sup>+6</sup>**, **18<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup>** und **28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup>** SSW vor. Darüber

hinaus sind weitere Ultraschalluntersuchungen nur bei Auffälligkeiten und anamnestischen oder befundenen Risiken indiziert.<sup>9</sup>

Die frühe Organdiagnostik und/oder das Ersttrimester-Screening sind in den Richtlinien nicht abgebildet und damit auch keine Leistungen der gesetzlichen Kostenträger.

Seit dem 1.7.2022 **kann** ein Screening-Test auf Trisomie 21, 18 und 13 aus zellfreier placentarer DNA (NIPT) „... **dann durchgeführt werden**, wenn er **geboten** ist, um der **Schwangeren eine Auseinandersetzung** mit ihrer **individuellen Situation** hinsichtlich des **Vorliegens einer Trisomie** im Rahmen der ärztlichen Begleitung **zu ermöglichen**.“<sup>9</sup>. In der Beratung über die Inanspruchnahme soll eine entsprechende Broschüre verwendet werden.

Das **Patientenrechtegesetz (PRG)** fordert eine **Vollständigkeit** und **Verständlichkeit** der Risikoberatung und der Darstellung diagnostischer Alternativen, die auch durch **Dokumentation** und **Einwilligung** der Betroffenen belegt werden muss. Das PRG bestimmt, dass ein Arzt für den Schaden bei Eintritt eines Risikos **haftet**, sofern er nicht beweisen kann, dass er über dieses Risiko und alle Möglichkeiten seiner Erkennung umfassend aufgeklärt hat (**§630 BGB**).<sup>10</sup>

Das **Schwangerschaftskonfliktgesetz (SchKG)** legt fest, dass die Schwangere nach Feststellung einer Anomalie umfassend und verständlich über die Art und die Bedeutung für ihr ungeborenes Kind und ihren familiären Kontext **aufgeklärt** werden. Hier sollen auch entsprechende Fachdisziplinen und eine psychosoziale Begleitung einbezogen werden.<sup>11</sup>

## Österreich

In Österreich wird die Schwangerenbetreuung im **Mutter-Kind-Pass** vorgeschrieben. Der Mutter-Kind-Pass dient der gesundheitlichen Vorsorge für Schwangere und Kleinkinder und beinhaltet ärztliche Untersuchungen während der Schwangerschaft und bis zum 5. Lebensjahr des Kindes. Diese Untersuchungen sind bei Inanspruchnahme von Vertragsärzten der österreichischen Krankenversicherungsträger kostenlos. Während der Schwangerschaft sind fünf ärztliche Untersuchungen der Schwangeren vorgesehen, wobei in der 8.-12., in der 18.-22. und in der 30.-34. Schwangerschaftswoche der Schwangeren zusätzlich jeweils eine Ultraschalluntersuchung empfohlen wird. Diese Ultraschalluntersuchungen sind aber weder verpflichtend noch stellen sie eine Voraussetzung für die Weitergewährung des Kinderbetreuungsgeldes in voller Höhe dar.

Die Durchführung eines formalen Screenings auf genetische oder körperliche Fehlbildungen ist im Mutter-Kind-Pass nicht vorgeschrieben und auch nicht Teil des Untersuchungsauftrags der betreuenden Fachärzte, die lediglich über die Möglichkeit eines solchen Screenings aufklären müssen. Dies ist für Schwangere teilweise irreführend, da sie häufig der Annahme unterliegen, dass die regelmäßigen Untersuchungen auch zur Aufdeckung fetaler Anomalien oder Erkrankungen dienen. Im Falle der vorgeburtlichen Nichterkennung einer schwerwiegenden Anomalie kommt es dann immer wieder zu gerichtlichen Schadensersatzprozessen. Es wird dann damit argumentiert, dass eine rechtzeitige vorgeburtliche Erkennung zum Schwangerschaftsabbruch geführt hätte.

Die Durchführung **genetischer Untersuchungen**, zu denen auch NIPT gezählt wird, ist in Österreich in §68 **Gentechnikgesetz (GTG)**<sup>12</sup> geregelt. Die Patientin ist durch einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt über Wesen, Tragweite und Aussagekraft des ihr angebotenen Verfahrens aufzuklären. Eine **schriftliche Einwilligungserklärung** ist notwendig. Außerdem wird empfohlen eine schriftliche **Patienteninformation** zur Verfügung zu stellen.

## Schweiz

In der Schweiz bildet die gesetzliche Grundlage für pränatale Risikoabklärungen und genetische Untersuchungen das **Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)**.<sup>13</sup> Mit diesem Gesetz wird u.a. geregelt:

- Die **Informations- und Beratungspflicht** vor der Durchführung von pränatalen Risikoabklärungen, dazu gehören bildgebende Verfahren wie **Ultraschall** und **Laboruntersuchungen** (Art. 16, GUMG) sowie **genetischen Untersuchungen** (Art. 15, GUMG).
- Die schwangere Frau ist **vor** und **nach** einer pränatalen genetischen Untersuchung ausdrücklich über ihr **Selbstbestimmungsrecht** zu informieren (Art. 18, GUMG).
- Pränatale Untersuchungen dürfen nur dazu dienen, Eigenschaften des ungeborenen Kindes zu ermitteln, welche **unmittelbar dessen Gesundheit** beeinträchtigen (Art. 11, GUMG).

Die Regelung der Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenversicherung von pränatalen Untersuchungen erfolgt durch die **Eidgenössische Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV)**.<sup>14</sup> Voraussetzung ist u.a. ein umfassendes **Aufklärungs- und Beratungsgespräch**, das dokumentiert werden muss. Ultraschalluntersuchung dürfen nur von Ärztinnen und Ärzten vorgenommen werden, welche den Fähigkeitsausweis "**Schwangerschafts-ultraschall**" besitzen. Weiterhin ist die Krankenkasse nur zur Kostenübernahme verpflichtet, wenn die Ultraschalluntersuchungen entsprechend den **aktuellen Empfehlungen zur Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft** durchgeführt werden.

Voraussetzung für die Anordnung eines NIPT oder einer genetischen Analyse ist:

- **Facharzt** für Gynäkologie und Geburtshilfe inklusive **Schwerpunkt fetomaternale Medizin**, oder
- Arzt /Ärztin mit Fähigkeitsausweis **Schwangerschafts-ultraschall**, oder
- Facharzt für **Medizinische Genetik**

Die obligatorische Krankenversicherung übernimmt die **Kosten** für einen **NIPT** nur, wenn dieser nach 11<sup>+0</sup> SSW durchgeführt wird und das Risiko im **ETT höher als 1:1000** ist. Die Grundlage für die Kostenübernahme von Laborleistungen durch die Krankenkassen bildet die Analysenliste.

Für die Schweiz gelten folgende **Expertenbriefe** und **Empfehlungen** zum **Schwangerschafts-ultraschall** prioritär und vorrangig vor den Empfehlungen in dieser Leitlinie (Addendum SGGG und SGUMGG):

**Expertenbrief No. 52:** **Pränatale nicht-invasive Risikoabschätzung fetaler Aneuploidien**  
[https://www.sggg.ch/fileadmin/user\\_upload/PDF/20180411\\_52\\_Praenatale\\_nicht-invasive\\_Risikoabschaetzung\\_fetaler\\_Aneuploidien\\_07032018.pdf](https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/PDF/20180411_52_Praenatale_nicht-invasive_Risikoabschaetzung_fetaler_Aneuploidien_07032018.pdf)

**Expertenbrief No. 80:** **First trimester screening for preeclampsia**  
[https://www.sggg.ch/fileadmin/user\\_upload/Dokumente/3\\_Fachinformationen/1\\_Expertenbriefe/De/80\\_First\\_trimester\\_screening\\_for\\_preeclampsia\\_002.pdf](https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/80_First_trimester_screening_for_preeclampsia_002.pdf)

**Empfehlungen zur Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft**  
<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/referenzdokumente-klv/art13ultraschallkontrollen.pdf.download.pdf>

### 3.2 Schwangerschaftsabbruch

Ein **Schwangerschaftsabbruch** ist in Deutschland im **Strafgesetzbuch (StGB §218)**<sup>15</sup> geregelt. Hier wird die Fristenregelung - nicht mehr als 12 Wochen seit der Empfängnis - (**StGB §218a Abs 1**) von der Medizinischen Indikation (**StGB §218a Abs 2**) unterschieden (s.a. [AWMF 015-094 S2k-Leitlinie Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimenon](#)).

In Österreich ist nach § 97 des **Strafgesetzbuches**<sup>16</sup> ein Schwangerschaftsabbruch bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen nicht strafbar. Hier wird ebenfalls die Fristenregelung genannt – innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Schwangerschaft - **§97 (1) Abs. 1** sowie in **Abs. 2-3** eine der medizinischen Indikation vergleichbare Regelung.

In der Schweiz sind die Voraussetzungen zur Durchführung eines straffreien Schwangerschaftsabbruchs im **Strafgesetzbuch**<sup>17</sup> geregelt. In **§119, Abs 1** wird eine der medizinischen Indikation vergleichbare Regelung genannt, in **§119, Abs 2** eine Fristenregelung bis 12 Wochen seit Beginn der letzten Periode.

**Gesetze und Richtlinien** für die Durchführung des Ersttrimester-Screenings in Deutschland, Österreich und Schweiz.

3.1	Statement
	<p>Für das Ersttrimester-Screening sind folgende Gesetze und Richtlinien (RL) zu beachten:</p> <p><b>Deutschland</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutterschaftsrichtlinien<sup>9</sup></li> <li>• Richtlinie vorgeburtliche Risikoabklärung / Untersuchung<sup>7,8</sup></li> <li>• Gendiagnostikgesetz (<b>GenDG</b>)<sup>6</sup></li> <li>• Patientenrechtegesetz (<b>PRG</b>) §630 BGB<sup>10</sup></li> <li>• Schwangerschaftskonfliktgesetz (<b>SchKG</b>)<sup>11</sup></li> <li>• Strafgesetzbuch (<b>StGB</b> §218a Absatz 2)<sup>15</sup></li> </ul> <p><b>Österreich</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutter-Kind-Pass-Verordnung (<b>BGBI. II Nr. 470/2001</b>)<sup>18</sup></li> <li>• Gentechnikgesetz (<b>GTG</b>)<sup>12</sup></li> <li>• Strafgesetzbuch (<b>StGB</b> §97)<sup>16</sup></li> </ul> <p><b>Schweiz</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (<b>GUMG</b>)<sup>13</sup></li> <li>• Strafgesetzbuch (<b>StGB</b> §119)<sup>17</sup></li> <li>• Eidgenössische Krankenpflege-Leistungsverordnung (<b>KLV</b>)<sup>19</sup></li> </ul>
	starker Konsens (10/10)

## 4 Screening für Fehlbildungen @ 11-13<sup>+6</sup> SSW (Biometrie & Anatomie)

Einige Fehlbildungen sind im ersten Trimenon immer erkennbar, einige teilweise und einige sind einer Diagnostik im ersten Trimenon noch nicht zugänglich (*direktes Screening*) (Tabelle 4.1, 4.2).

Das indirekte Screening (*indirektes Screening*) kann die Detektionsraten noch zusätzlich erhöhen, insbesondere für fetale Herzvitien, für Spina bifida und für Gesichtsspalten.

Das *sequentielle Screening* für Fehlbildungen zu den Zeitpunkten 11-13<sup>+6</sup> SSW, 18-23 SSW und im dritten Trimenon erhöht die Detektionsrate.

Die systematische Verwendung von *Checklisten-Protokollen* steigert die Detektionsrate noch weiter, insbesondere in Hochrisiko Populationen.

Zu diesem Komplex wurden fünf PICO Fragen gestellt. Diese betrafen einen strukturierten vs nicht strukturierten frühen Fehlbildungsschall, das direkte vs das indirekte Screening für Fehlbildungen, das direkte vs das indirekte Screening für die fetale Echokardiographie, das sequentielle Screening im ersten und zweiten Trimenon sowie die Wahrnehmung durch die Eltern.

### 4.1 Fetale Biometrie

Für die Ersttrimester Biometrie gibt es eine Vielzahl von publizierten Normwertkurven<sup>20,21</sup>. Eine systematische Messung der Messwerte des Kopfes, des Abdomens und der Extremitäten ermöglicht eine Dokumentation der Präsenz essenzieller anatomischer Referenzpunkte. Abnormale Messwerte können auf eine schwerwiegende Pathologie hinweisen. Die zu verwendenden Messwerte und Referenzwertkurven sind Gegenstand lokaler Ultraschallfachgesellschaften<sup>1</sup>. Eine exzessive Zahl falsch positiver Befunde und notwendiger Folgeuntersuchungen sollte vermieden werden. Die Verwendung umfangreicher Messwerte sollte daher evidenzbasiert erfolgen. Die Evidenz hierfür ist jedoch begrenzt.

#### **Scheitel-Steiß-Länge (SSL)**

- Die SSL ist routinemäßig Teil der Ersttrimester Ultraschalluntersuchung und kann transabdominal oder transvaginal gemessen werden. Die Messung soll nach standardisierten Kriterien erfolgen. Hierzu liegt der Fetus horizontal, in einer sagittalen Einstellung und neutralen Position (der Kopf ist nicht stark gebeugt oder überstreckt), etwa 90° zum Ultraschall (Abbildung 4.1). Das Bild soll so vergrößert werden, dass der Fetus nahezu das gesamte Ultraschallbild einnimmt. Die Caliper werden an den jeweiligen Endpunkten des Feten, die klar dargestellt werden sollen, als maximaler Diameter positioniert (Scheitel und Steiß).<sup>22-24</sup>

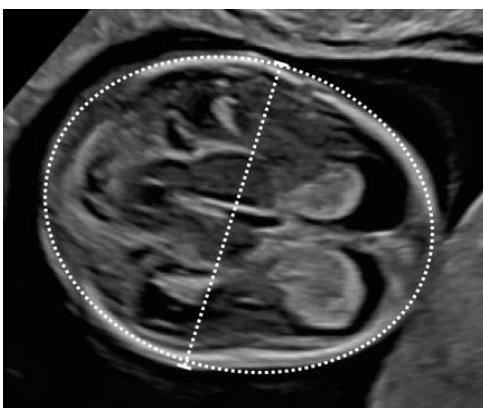




**Abbildung 4.1** Scheitel-Steiß-Länge (SSL), 12<sup>+3</sup> SSW

#### **Biparietaler Diameter (BPD) und Kopfumfang (HC)**

- Der BPD und der Kopfumfang werden im größten horizontalen Querschnitt des Kopfes gemessen, die Hirnhälften symmetrisch gleich groß (Abbildung 4.2). Die Caliper sollten von außen nach außen, im rechten Winkel zur Falx cerebri, gesetzt werden. (Es wurde auch die Methode der Messung von außen nach innen beschrieben, dies findet im deutschsprachigen Raum jedoch wenig Verbreitung. Es soll diejenige Messmethode verwendet werden, die für die entsprechende Normwertkurve publiziert ist.) Für den Kopfumfang kann die Berechnung unter Nutzung des BPD und FOD verwendet werden, alternativ auch die manuelle Tracing Methode. Verschiedene Quotienten aus BPD/SSL<sup>20</sup>, BPD/AC oder BPD/TAD haben sich für das frühe Screening der Myelomeningocele<sup>25–28</sup> und der Holoprosenzephalie<sup>29</sup> als nützlich erwiesen.

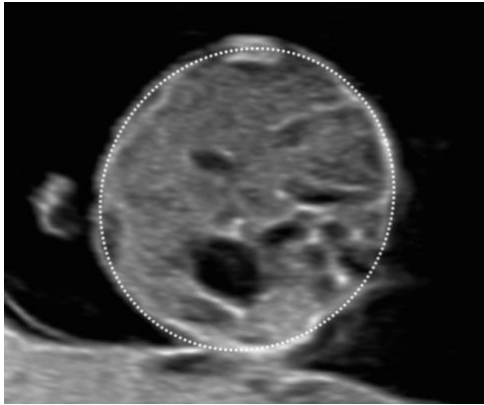


**Abbildung 4.2** Biparietaler Diameter (BPD) und Kopfumfang (HC), 12<sup>+3</sup> SSW

#### **Bauchumfang (AC):**

- Der Bauchumfang wird in einer axialen Schnittebene auf der Höhe des Magens gemessen (Abbildung 4.3). Man kann ihn als Ellipse oder durch Nutzung der beiden rechtwinklig zueinander stehenden Messungen APAD und TAD bestimmen. Der APAD wird von der die Wirbelsäule bedeckenden Haut bis zur vorderen Bauchwand

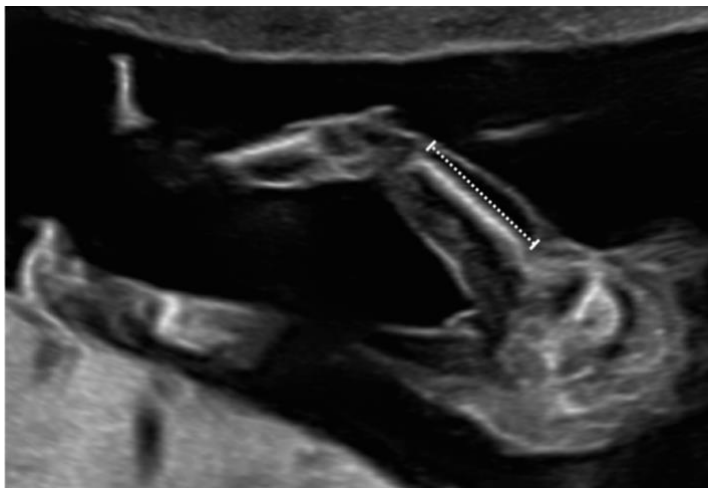
gemessen. Der TAD wird von der Hautoberfläche der breitesten Stellen des seitlichen Rumpfes quer 90° auf dem APAD gemessen. Der Bauchumfang kann mit folgender Formel berechnet werden:  $AC = \pi(APAD + TAD)/2 = 1.57 (APAD + TAD)^2$ . Ein Vorteil der Messung des Bauchumfanges besteht darin, dass damit auch das Vorliegen des Magens dokumentiert ist.



**Abbildung 4.3** Bauchumfang (AC), 12<sup>+3</sup> SSW

#### **Femurlänge (FL):**

- Die Femurlänge wird in einem Längsschnitt gemessen (Abbildung 4.4). Die Caliper werden an beiden Enden der ossifizierten Diaphyse gesetzt, welche klar darstellbar ist. Der Femur sollte in einem rechten Winkel zum Schallstrahl liegen (horizontal), es sollte der schallkopfnaher Femur gemessen werden. Ein Vorteil der Messung des Femurs besteht darin, dass damit auch die Entwicklung der unteren Extremitäten überprüft wird und ggfs. frühzeitig schwere Skelettanomalien entdeckt werden <sup>30</sup>.



**Abbildung 4.4** Femurlänge (FL), 12<sup>+3</sup> SSW

Für die Datierung der Schwangerschaft werden eine Reihe von Formeln basierend auf der Scheitel-Steiß-Länge verwendet.

Napolitano et al.,<sup>23</sup> haben die publizierten Formeln hinsichtlich ihrer Qualität umfassend geratet (overall quality score: 0-29).

Es ist ungewiss, ob sich ein Schwangerschaftsalter, das auf einer IVF basiert, mit spontan konzipierten Schwangerschaften vergleichen lässt, da dies eine ausgewählte Population darstellt und das Wachstumsverhalten von dem spontan konzipierter Schwangerschaften abweichen kann<sup>31-34</sup>.

Die SSL soll für alle Schwangerschaften zur Bestimmung des Schwangerschaftsalters herangezogen werden, da sie genauer als der erste Tag der Letzten Regelblutung ist.<sup>22,24</sup> Für nach assistierter Reproduktion konzipierte Schwangerschaften ist jedoch der Konzeptionszeitpunkt bekannt und soll stattdessen verwendet werden.<sup>35</sup> Für vier Studien wurde eine hoher overall quality score gefunden<sup>23</sup>, das Schwangerschaftsalter auch verlässlich basierend auf der SSL wiederzugeben<sup>36–39</sup>. Im gleichen Jahr wurde eine weitere qualitativ hochwertige Studie zu der SSL Referenzwertkurve publiziert.<sup>40</sup> Sie wird ebenfalls als geeignet angesehen, da sie von Papageorghiou publiziert wurde, dem Letzautor des review papers von Napolitano<sup>23</sup>, in dem die Methode zur Erstellung qualitativ hochwertiger Referenzwertkurven beschrieben wird.

4.1	Empfehlung	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Für die <b>Datierung</b> des <b>Schwangerschaftsalters</b> zwischen 11–13 <sup>+6</sup> SSW, basierend auf der <b>Scheitel-Steiß-Länge (SSL)</b> , <i>sollen</i> die Referenzwertkurven (Formeln) einer der folgenden fünf Autoren verwendet werden: Robinson et al., 1975, McLennan et al., 2008, Sahota et al., 2009; Verburg et al., 2008 or Papageorghiou et al., 2014.  Die Messung der <b>SSL soll immer</b> für die <b>Bestimmung des Schwangerschaftsalters</b> verwendet werden, außer bei IVF Schwangerschaften. Hier <i>soll</i> der <b>Konzeptionszeitpunkt</b> verwendet werden.	
Evidenzgrad <b>1a</b>	Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar“crown-rump length” measurements. Br J Obstet Gynaecol 1975; 82:702–10. doi: 10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x.  McLennan AC, Schluter PJ. Construction of modern Australian first trimester ultrasound dating and growth charts. J Med Imaging Radiat Oncol 2008;52:471–9. doi: 10.1111/j.1440-1673.2008.01992.x.  Verburg BO, Steegers EA, De Ridder M, Snijders RJ, Smith E, Hofman A, Moll HA, Jaddoe VVW, Witteman JCM. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:388–96. DOI: 10.1002/uog.5225  Sahota DS, Leung TY, Leung TN, Chan OK, Lau TK. Fetal crown-rump length and estimation of gestational age in an ethnic Chinese population. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;33:157–60. DOI: 10.1002/uog.6252  Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Ohuma EO, Ismail L Cheikh, Barros FC, Lambert A, Carvalho M, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Altman DG, Purwar M, Noble JA, Pang R, Vitoria CG, Bhutta ZA, Villar J. International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown–rump length in the first trimester of pregnancy (INTERGROWTH-21st), for the International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2014. DOI: 10.1002/uog.13448  Savitz DA, Terry Jr JW, Dole N, Thorp Jr JM, Siega-Riz AM, Herring AH. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. Am J Obstet Gynecol 2002;187:1660–66. DOI: 10.1067/mob.2002.127601  Salomon LJ. Comment déterminer la date de début de grossesse? [How to date pregnancy?]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2011 Dec;40(8):726–33. doi: 10.1016/j.jgyn.2011.09.016.	
	<b>starker Konsens (10/10)</b>	

Zu der Empfehlung 4.1 und 4.2 hat die Gynecologie Suisse ein Sondervotum beantragt (s.a. Addendum Sondervotum SGUMGG, SGGG im Leitlinienreport).



<b>4.2</b>	<b>Empfehlung</b>	
<b>Empfehlungsgrad EK</b>	Es <i>sollen</i> zwischen 11-13 <sup>+6</sup> SSW gemessen werden: <b>SSL, NT, BPD</b> Es <i>sollten</i> zusätzlich zwischen 11-13 <sup>+6</sup> SSW gemessen werden (optional): <b>FHR, HC, AC, FL, NB, TR, DV, IT, UA, Cx</b>	
<b>Evidenzgrad 5</b>	von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, Kagan KO, Kozlowski P, Merz E, Rempen A, Steiner H, Tercanli S, Wisser J, Heling KS. Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III). Ultraschall Med. 2016 Jun;37(3):297-302. doi: 10.1055/s-0042-105514.	
	<b>starker Konsens (11/11)</b>	

SSL: Scheitel-Steiß-Länge, NT: Nackentransparenz, BPD: Biparietaler Diameter, HC: Kopfumfang, AC: Abdomenumfang, FL: Femurlänge, NB: Nasenbein, IT: Intracranielle Transparenz, FHR: Fetale Herzfrequenz, TR: Trikuspidalklappenfluss (Insuffizienz), DV: Ductus venosus Fluss (reverse A-Welle), UA: Arteriae uterinae bds, Cx: Cervixlänge

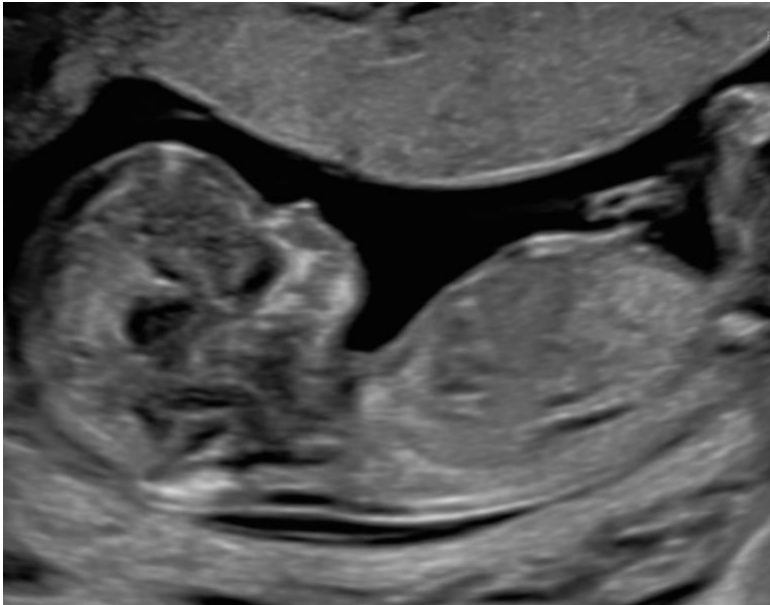
#### 4.2 Fetale Anatomie

Die Detektionsrate für Fehlbildungen hängt davon ab, ob die untersuchten Organe Teil eines Protokolls für die Routineuntersuchung sind und ob für die Untersuchung ausreichend Zeit vorgesehen wurde<sup>2</sup>. Die frühzeitige Detektion von fetalen Strukturanomalien hängt zudem von dem zur Verfügung stehenden Ultraschallgerät, der Ausbildung des Ultraschalldiagnostikers sowie der Prävalenz der Fehlbildungen in der untersuchten Population ab<sup>2</sup>.

Einige Fehlbildungen wurden erst in jüngerer Zeit beschrieben, es ist daher ungewiss, wie sie in einem Populations-Screening abschneiden. Es ist zudem nicht immer möglich, im ersten Trimenon bei jeder Patientin auch jede fetale Struktur darstellen zu können. Eine LL und Protokolle zielen zwar darauf ab, die Detektionsrate zu erhöhen, sind jedoch nicht justiziabel. Es wird daher ein Zweistufenkonzept vorgeschlagen, welches obligate Standardparameter sowie optionale Parameter berücksichtigt<sup>1</sup>. Die Standardparameter stellen die Minimalanforderungen an eine basale Fehlbildungsdiagnostik zum Zeitpunkt 11-13<sup>+6</sup> SSW dar (Empfehlung 4.3), die optionalen Parameter sind eine Beschreibung einer umfassenden detaillierten Fehlbildungsdiagnostik im ersten Trimenon, die unter optimalen Bedingungen möglich ist (Empfehlung 4.3). Es existiert derzeit nur begrenzte Evidenz für einen sozioökonomischen Nutzen der frühen Diagnostik fetaler Fehlbildungen<sup>2</sup>.

#### Überblick über den Feten und die Plazenta

*Man sollte immer mit einem Übersichtsbild des Feten beginnen (Gesamtlänge, analog der SSL Messung) (Abbildung 4.5). Dabei kann man in einem median-sagittalen Längsschnitt die Lage der Plazenta (Vorderwand, Hinterwand, Seitenwand, Fundus) festlegen. Eine Fehlermöglichkeit ist der spitzwinklig anteflektierte Uterus, deshalb sollte man immer die mütterliche Harnblase als Orientierungsmerkmal verwenden. Die Plazenta sieht gleichförmig echogen aus. Die Basalplatte mit Gefäßen ist darstellbar. Die Diagnose einer Plazenta praevia kann zu diesem Zeitpunkt nicht gestellt werden. Eine Placenta increta/percreta kann bereits erkannt werden.*



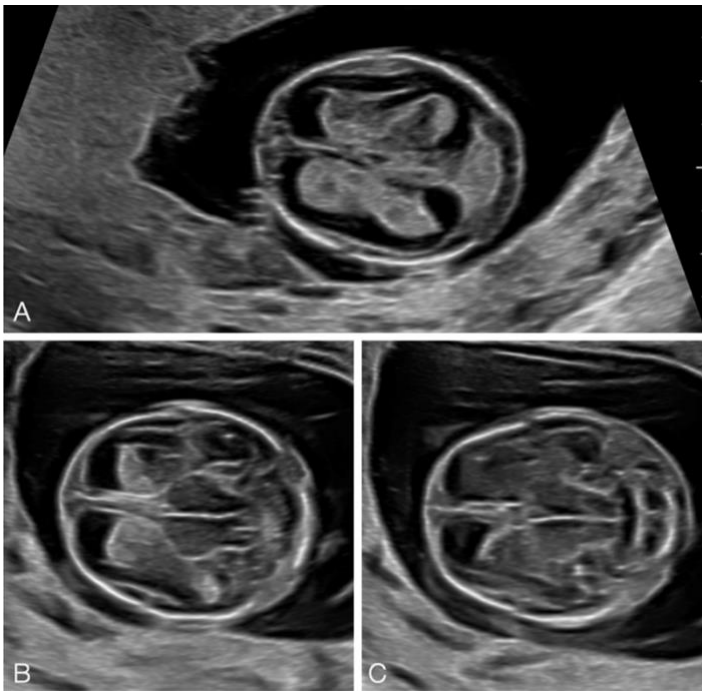
**Abbildung 4.5** Übersicht Fetus und Plazenta, 12<sup>+3</sup> SSW

#### **Fruchtwasser und Eihäute**

- Die Fruchtwassermenge ist zu diesem Zeitpunkt das Produkt von Eihäuten und Nabelschnur. Das Amnion ist klar vom Chorion abgrenzbar. Der Dottersack ist im extraamniotischen Zöliotom sichtbar.

#### **Kopf und Gehirn**

- Kopf und Gehirn können in Quer – und Längsschnitten untersucht werden. Im Querschnitt (Abbildung 4.6) wird man von kranial nach kaudal: 1. die Falx cerebri, die beiden Lateralventrikel und die beiden Plexus choroidei darstellen (**Abbildung 4.6A**). 2. Die beiden Lateralventrikel füllen praktisch die beiden Hemisphären aus. Das Großhirn ist nur als eine dünne Schicht am Knochen sichtbar (besser von transvaginal darstellbar). 3. Der Bereich der beiden Thalami und der Pedunculi cerebri schließt sich an (**Abbildung 4.6B**) und erscheint als homogen strukturiertes dunkleres Gewebe im Ultraschall. 4. Hinter den Pedunculi cerebri (**Abbildung 4.6C**) findet man die intracranielle Transparenz, den Plexus des 4. Ventrikels und die zukünftige Cisterna magna.
- Untersucht man den Schädel in einem Längsschnitt (Abbildung 4.7), so erscheint der Bereich des Großhirns eher schwarz (Lateralventrikel). Es fallen die dunkel-echogenen Thalami auf, daran schließt sich nach kaudal der abgeknickte Hirnstamm und dahinter die intracranielle Transparenz, der Plexus des 4. Ventrikels und die Cisterna magna an.
- Die Schädelknochen sind sehr gut darstellbar, insbesondere die weit offenen Schädelnähte. Die Stirnknochen sind noch durch eine weit offene Frontalnaht gekennzeichnet.

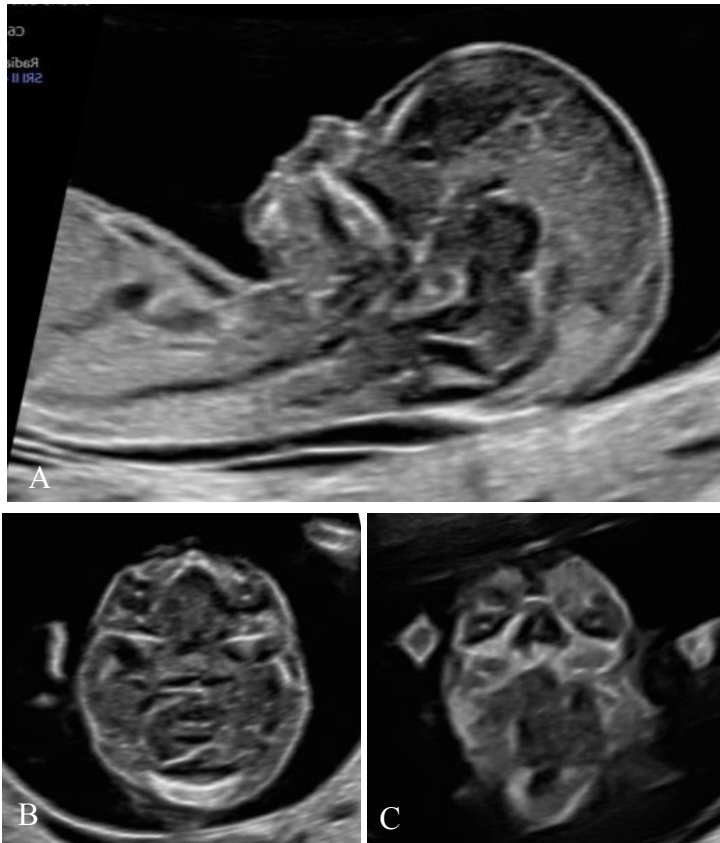


**Abbildung 4.6** Kopf und Gehirn axial, 12<sup>+3</sup> SSW

### Gesicht

*Das Fetale Gesicht kann in verschiedenen Ebenen untersucht werden (Abbildung 4.7):*

- *Sagittalschnitt (Abbildung 4.7A): Typische Einstellung des Profils mit Stirn, Nase, Nasenspitze, und Ober – und Unterkiefer. Zu den Augen gelangt man durch eine Parallelverschiebung nach links und rechts.*
- *Frontalschnitt (Abbildung 4.7C): man sieht die weit offene Frontalnaht, die beiden Augen mit Linse, den Processus maxillaris, den Ober- und Unterkiefer.*
- *Axialer Schnitt (Abbildung 4.7B): beginnend mit der Stirn geht man nach kaudal und findet: zwei Stirnknochen, zwei Augen mit Linse, zwei Nasenknochen, Nasenspitze, Oberkieferbogen, Unterkieferbogen.*



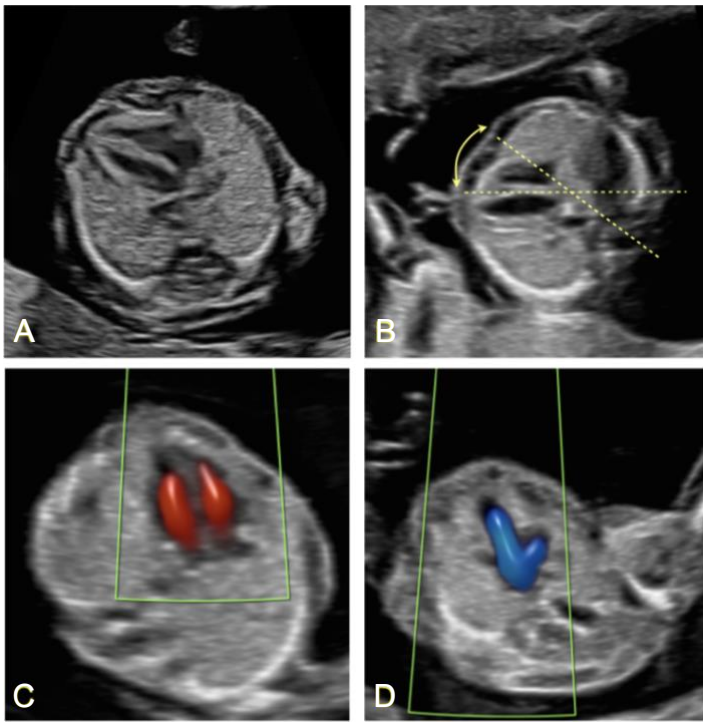
**Abbildung 4.7** Gesicht sagittal, axial und frontal, 12<sup>+3</sup> SSW

### **Nacken**

- Der Nacken sollte in einem Median-Sagittalschnitt dargestellt werden, wobei der Rücken hinten liegen sollte (dorsoposterior). Hier kann bei entsprechender Vergrößerung (mindestens 75% der Bildgröße) die Nackentransparenz gemessen werden. Zusätzlich kann die intracranielle Transparenz dargestellt werden.(s.a. Abbildung 5.1)
- Der Nacken lässt sich auch dorsoanterior und in einem Querschnitt darstellen (keine zertifizierte Messung).

### **Thorax und Herz**

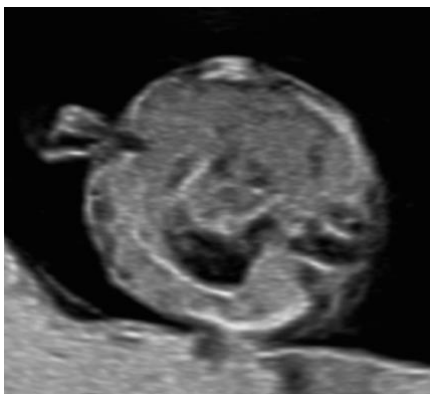
- Die Beurteilung des Thorax und Herzens erfolgt üblicherweise im Querschnitt (Abbildung 4.8). Man legt den Fokus auf das Herz. Das Herz liegt links (Abbildung 4.8A), die Herzachse beträgt 45° zum AP-Diameter (Abbildung 4.8B) , man stellt den Vierkammerblick ein, üblicherweise im B-Bild und mit Farbe (Abbildungen 4.8A,C). Anschließend geht man zu den Gefäßen, wobei man im Regelfall den Dreigefäß-Tracheablick einstellt (Abbildung 4.8D), typischerweise im Farbdoppler. Beide Gefäßbögen liegen auf der linken Seite und werden jeweils antegrad perfundiert. Mit hochauflösenden Geräten kann man die Gefäße auch im B-Bild darstellen.



**Abbildung 4.8** Herz und Thorax, axial, 12<sup>+3</sup> SSW

### **Gastrointestinaltrakt**

- Die Untersuchung des Gastrointestinaltraktes erfolgt im B-Bild (Abbildung 4.9). Im Oberbauch sieht man den Magen auf der linken Seite, in der Bildmitte findet man die Nabelvene (Farbe), praktisch eingebettet in die große homogene Leber. Ventral liegt der Bauchnabel, intraabdominal liegt der eher echogene Darm.



**Abbildung 4.9** Gastrointestinaltrakt, 12<sup>+3</sup> SSW

### Bauchwand

- Bei der Bauchwand ist insbesondere die Beurteilung des Nabels von Bedeutung, diese kann sowohl im Querschnitt (Abbildung 4.10A), als auch in einem Längsschnitt (Abbildung 4.10B) erfolgen. Ist die Harnblase ständig leer, sollte der untere Anteil der Bauchwand genau untersucht werden (Blasenektrophie).

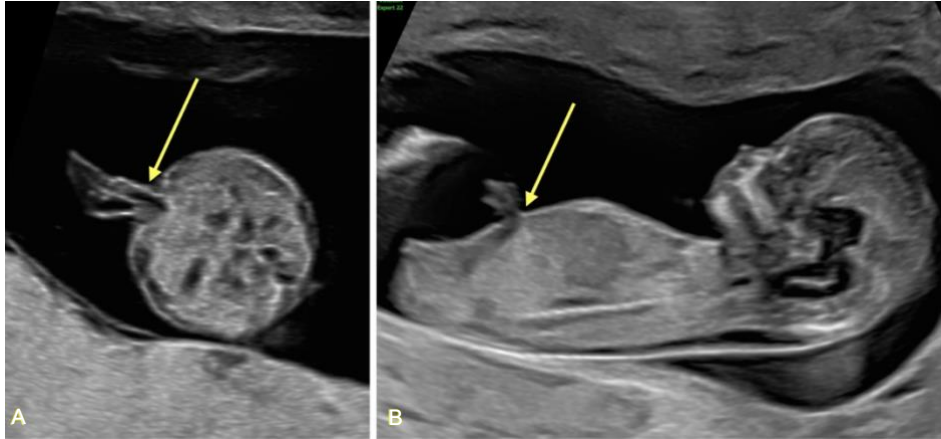


Abbildung 4.10 Bauchwand, 12<sup>+3</sup> SSW

### Nabelschnur

- Die Nabelschnur weist 3 Gefäße auf, eine Umbilikalvene (sichtbar im Oberbauch) und 2 Arterien, (sichtbar seitlich der Harnblase (Farbe)) (Abbildung 4.11).

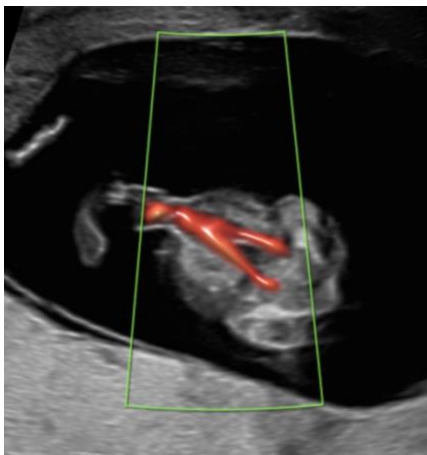
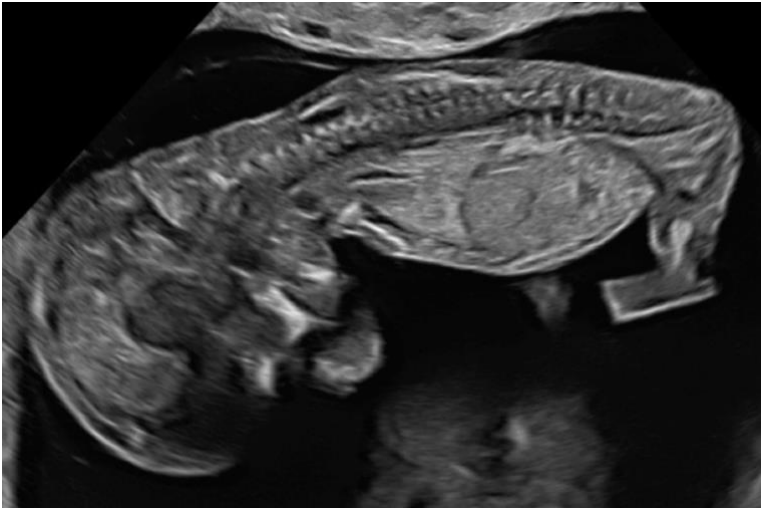


Abbildung 4.11 Nabelschnur, 12<sup>+3</sup> SSW

### Wirbelsäule

- Die Wirbelsäule kann am besten bei dorsoanteriorer Lage dargestellt werden (Abbildung 4.12), wobei die Echogenität nicht der des 2. Trimenon entspricht. Für das Screening auf eine offene Spina bifida sollte man sich auf die intracraniellen Veränderungen in der hinteren Fossa wie die intracranielle Transparenz, den Hirnstamm, die Cisterna magna und die Pedunculi cerebri fokussieren (Abbildung 5.1).

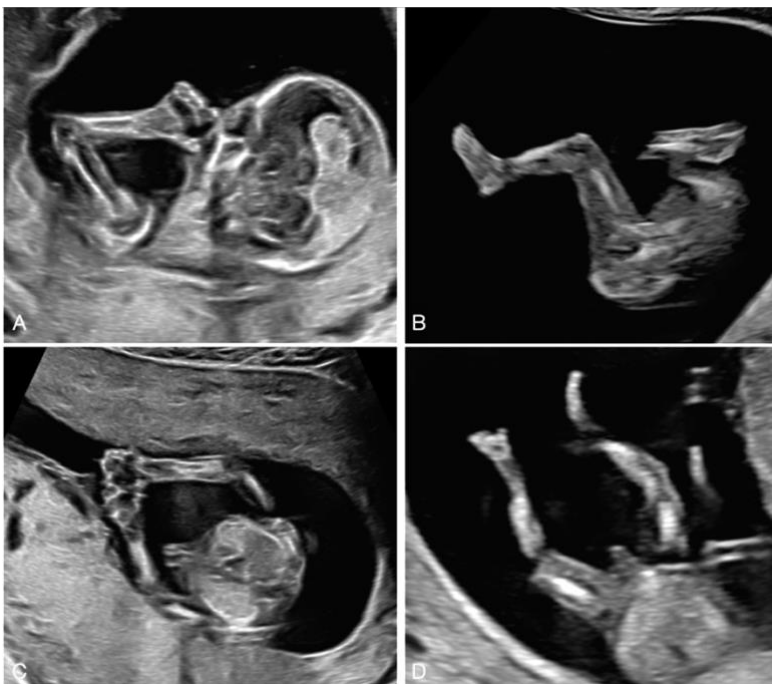




**Abbildung 4.12** Wirbelsäule, 12<sup>+3</sup> SSW

### **Extremitäten**

- Alle 4 Extremitäten sollten in Längsschnitten mit allen 3 Segmenten (Abbildungen 4.13A,B). (Ober-, Unter-Arm (Abbildungen 4.13A,C) / Schenkel (Abbildungen 4.13B,D). und Hand/Fuß) dargestellt werden. Die Finger sind meist gestreckt (Abbildung 4.13A).



**Abbildung 4.13** Extremitäten, 12<sup>+3</sup> SSW

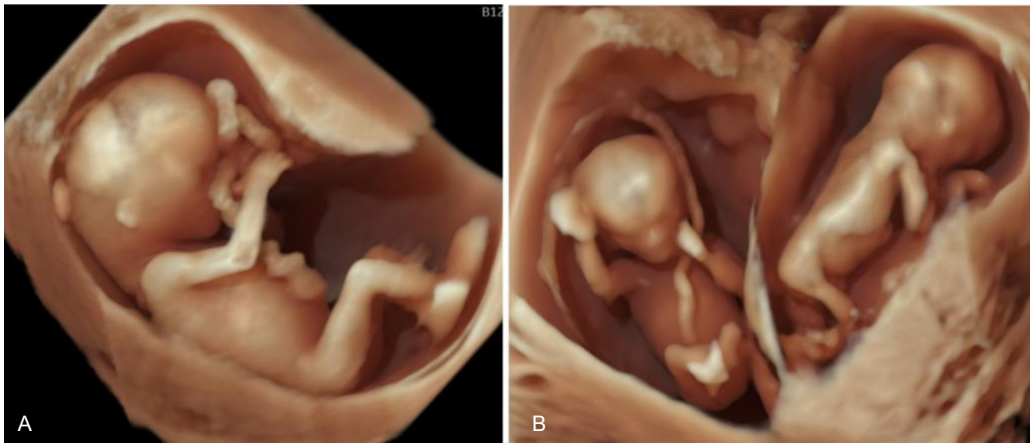
### **Genitalien**

- Das genitale kann indirekt anhand des Genitalhöckers in einem sagittalen Längsschnitt bestimmt werden, am besten bei dorsoposteriorer Lage. Eine Querschnittseinstellung mit beiden Beinen führt regelmäßig zu falschen Ergebnissen.

### **Rolle des dreidimensionalen (3D) und 4D Ultraschalls**

- Der 3D und 4D Ultraschall ermöglicht die Visualisierung des Feten für die Eltern (Abbildung 4.14), einen Überblick des gesamten Feten (Abbildung 4.14A) mit allen Oberflächenstrukturen, die Nutzung der Schnittbildtechnik für Einstellung

*standardisierter Schnittebenen, z.B. des Kopfes und Gehirns, den Größenvergleich bei Mehrlingen sowie die Zuordnung der Mehrlinge (Abbildung 4.14B).*



**Abbildung 4.14** 3D Ultraschall, 12<sup>+3</sup> SSW, Einling (A) und DC Zwillinge (B)



4.3	Empfehlung	2016
EK	3 <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schädel&amp;Gehirn:</b></li> <li>• <b>Gesicht:</b></li> <li>• <b>Nacken:</b></li> <li>• <b>Wirbelsäule:</b></li> <li>• <b>Herz&amp;Thorax:</b></li> <li>• <b>Abdomen:</b></li> <li>• <b>Extremitäten:</b></li> <li>• <b>Urogenitaltrakt:</b></li> <li>• <b>Plazenta:</b></li> </ul>	<p>Es <i>sollen</i> zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW für die frühe strukturierte Fehlbildungsdiagnostik folgende Einstellungen durchgeführt werden (<b>obligatorisch</b>):</p> <p>Kalotte, Falx cerebri, Plexus chorioidei          Profil          Nackentransparenz (NT)<sup>1</sup>          Lage, Kontur, Vierkammerblick, Lungen          Magen, Bauchwand          Arme und Beine          Harnblase          Chorionizität, Amnionizität (Mehrlinge), Struktur</p> <p>Es <i>sollten</i> zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW für die frühe strukturierte Fehlbildungsdiagnostik folgende Einstellungen zusätzlich eingestellt werden (<b>optional</b>):</p> <p>Intracranielle Transparenz (IT), Hirnstamm          Augen, Kiefer, Lippen          Nasenbein (NB)<sup>1</sup>          Kontur          Ausflusstrakte (Farbe), Drei-Gefäß-Trachea-Blick, Trikuspidalklappenfluss (TR)<sup>1</sup>          Zwerchfell, Ductus venosus Fluss (DV)<sup>1</sup>, NS Arterien bds. der Harnblase          Hände &amp; Füße (Femur, Tibia, Fibula, Humerus, Radius, Ulna)          Nieren          Lage, Ansatz der Nabelschnur, Aa. uterinae<sup>1</sup></p>
		<p>von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, Kagan KO, Kozlowski P, Merz E, Rempen A, Steiner H, Tercanli S, Wisser J, Heling KS. Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III). <i>Ultraschall Med.</i> 2016 Jun;37(3):297-302. doi: 10.1055/s-0042-105514.</p>
		starker Konsens (10/10)

1 Nach Aufklärung und Einwilligung (GenDG)/Zertifizierung durch die Fetal Medicine Foundation: NT, NB, TR, DV, Aa uterinae, Cx.

NB: Nasenbein, TR: Trikuspidalklappenfluss (Insuffizienz), DV: Ductus venosus Fluss (reverse A-Welle), IT: Intracranielle Transparenz

### 4.3 Detektionsraten nicht-chromosomaler Fehlbildungen

Für den folgenden Abschnitt wurde anhand der Fragestellung allgemeine Detektionsraten von nicht-chromosomalen Fehlbildungen zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW folgende Evidenz bewertet: es fanden sich zwei Cochrane systematische Reviews, ein systematischer Review sowie eine Serie von Kohortenstudien mit z.T. sehr hohen Fallzahlen und guter Qualität.

Mit dem weit verbreiteten Einsatz des NT-Screenings wurde zunehmend mehr die Beurteilung der fetalen Anatomie Teil des Ultraschalls in der Frühschwangerschaft, somit sind heute eine Reihe von fetalen Fehlbildungen, die früher im zweiten und dritten Trimenon diagnostiziert wurden, einer Diagnostik im ersten Trimenon zugänglich <sup>41</sup>. Die Erkennung von strukturellen Fehlbildungen hat durch die zunehmende Etablierung des Ersttrimester-Screenings, die Verbesserung der Geräteauflösung und gezieltem Training der Untersucher zu einem Lernprozess für die frühe fetale Sonoanatomie geführt.

Die beschriebenen Erkennungsraten von Fehlbildungen hängen u.a. von der Unterteilung der Fehlbildungen in schwere, moderate und leichtere Fehlbildungen, der Population (high-risk, low-risk) und der Ausbildung der Untersucher ab.<sup>42</sup> Die Sensitivität der Untersuchung ist umso höher, je höher die Prävalenz von Fehlbildungen in der untersuchten Population ist. Sie hängt zudem vom Zugang (abdominal und/oder vaginal), der Geräteauflösung, der SSL, dem BMI sowie von dem jeweiligen Organsystem ab, das untersucht wird <sup>1</sup>.

Mehrere Studien und Metaanalysen haben gezeigt, dass eine Reihe von Fehlbildungen im ersten Trimenon nahezu immer entdeckt werden können, einige gelegentlich und einige so gut wie nie.<sup>43–45</sup> Die Detektionsraten können zudem stark variieren.

In einer Metaanalyse von Rossi & Prefumo<sup>45</sup> wurden 19 Studien mit 78.002 Patienten ausgewertet. Die höchsten Entdeckungsraten wurden bei Kopf und Hals (92%) und Bauch (88%), eine mittlere Rate bei Gehirn und Wirbelsäule (51%) und Herz (48%) und niedrigere Raten bei Extremitäten, Urogenitaltrakt und Gesicht (jeweils 34%) gefunden (LoE 1a).

Die beiden größten monozentrischen Kohortenstudien kamen aus London<sup>44</sup> und Shenzhen<sup>46</sup>. Syngelaki<sup>44</sup> schloss insgesamt 100.997 Ersttrimester Untersuchungen ein. Sie fand eine Detektionsrate für strukturelle Fehlbildungen von 27,9% bei einer Fehlbildungsrate von 1,8% innerhalb des Kollektivs. Liao<sup>46</sup> kam auf eine Detektionsrate von 43,1% für schwere strukturelle Fehlbildungen im ersten Trimenon innerhalb einer Population von 55.349 Feten mit einer Fehlbildungsrate von 3%. Aufgrund der Größe dieser prospektiven Kohorten wurden diese als populationsbasiert eingeschätzt, zudem war ein valider Referenzstandard gegeben (LoE 1b).

4.1	Statement
	Das Screening für fetale Fehlbildungen in einer unselektierten Population unterscheidet Fehlbildungen, die <b>immer erkennbar</b> sind, solche die <b>potentiell erkennbar</b> sind und solche, die einer Diagnostik im ersten Trimenon <b>noch nicht zugänglich</b> sind.
Evidenzgrad <b>1a</b>	<p>Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. Prenat Diagn. 2011 Jan;31(1):90-102.</p> <p>Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. Obstet Gynecol. 2013;122(6):1160-1167.</p> <p>Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorgiou AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. Ultrasound Obst Gyn 2017. 50:429–441. doi.org/10.1002/uog.17246</p> <p>Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Oct;54(4):468-476.</p> <p>Liao Y, Wen H, Ouyang S, Yuan Y, Bi J, Guan Y, Fu Q, Yang X, Guo W, Huang Y, Zeng Q, Qin Y, Xiang H, Li S. Routine first-trimester ultrasound screening using a standardized anatomical protocol. Am J Obstet Gynecol. 2021 Apr;224(4):396.e1-396.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.037</p>
	<b>starker Konsens (7/7)</b>

Fetale Anomalien wie die Anenzephalie, die alobäre Holoprosenzephalie, die Omphalozele und Gastroschisis, die Megablase, die Body-Stalk-Anomalie, die Ectopia cordis und der generalisierter Hydrops erreichen in neueren Studien zum ersten Trimenon Entdeckungsraten von 100%. Andere Fehlbildungen können potentiell entdeckt werden, wie fehlende Hände oder Füße, die Zwerchfellhernie, letale Skelettdysplasien, Polydaktylien, schwere Herzfehler, Gesichtsspalten und offene Spina bifida. Ein Teil der Fehlbildungen wie der Balkenmangel, die Hypoplasie des Kleinhirnwurms, echogene Lungenläsionen, intestinale Obstruktion, Nierenfehlbildungen oder Klumpfüße entziehen sich in der Regel einer Diagnose im ersten Trimenon<sup>43,44</sup>, (Tabelle 4.1, Tabelle 4.2).

**Tabelle 4.1** Detektionsraten für immer, potentiell und nicht entdeckbare Fehlbildungen zum Zeitpunkt 11-13<sup>+6</sup> Schwangerschaftswochen bei 488 chromosomal normalen Feten.<sup>43</sup>

immer entdeckbar	DR (%)	potentiell entdeckbar	DR (%)	nicht entdeckbar	DR (%)
Anenzephalie	100	fehlende Hand / Fuß	77	Balkenmangel	0
alobäre Holoprosenzephalie	100	Zwerchfellhernie	50	Kleinhirnwurmhypoplasie	0
Omphalozele	100	Skelettdysplasien	50	echogene Lungenläsionen	0
Gastroschisis	100	Polydaktylie	60	intestinale Obstruktion	0
Megablase	100	schwere Herzfehler	34	Nierenfehlbildungen	0
Body-Stalk Anomalie	100	Gesichtsspalten	5	Klumpfüße	0
generalisierter Hydrops	100	offene Spina bifida	14		

An einem neueren Datensatz stieg die Detektionsrate insbesondere für die als potentiell erkennbaren Fehlbildungen noch weiter.

**Tabelle 4.2** Detektionsrate in einer neuen Studie für immer (linke Spalte) und in mehr als 50% entdeckbare Anomalien (mittlere Spalte) gegenüber selten entdeckbaren Anomalien (rechte Spalte) in 1720 (1,7%) Feten mit normalen Chromosomen.<sup>44</sup>

immer entdeckbar	DR (%)	häufig entdeckbar	DR (%)	selten entdeckbar	DR (%)
Anenzephalie	100	Offene Spina bifida	>50	cerebrale Ventrikulomegalie	<10
alobäre Holoprosenzephalie	100	HLHS	>50	Balkenmangel	<10
Enzephalozele	100	AV-Kanal	>50	Lippenspalte (isoliert)	<10
Trikuspidal/Pulmonalatresie	100	komplexe Herzfehler	>50	Lungenfehlbildungen	<10
Cantrell'sche Pentalogie	100	Links Isomerismus	>50	VSDs	<10
Herzektopie	100	Urogenitale Obstruktion	>50	Abdominale Zysten	<10
Omphalozele	100	Extremitätenefekte	>50	Nierenagenesie (unilateral)	<10
Gastroschisis	100	FADS	>50	Multizystische Nieren	<10
Body-Stalk Anomalie	100	Letale Skelettdysplasien	>50	Hydronephrose	<10
				Doppelnieren	<10
				Hypospadie	<10
				Klumpfüße	<10

4.2	Statement
	Die Detektionsrate nicht-chromosomaler struktureller Anomalien hängt u.a. von der <b>Prävalenz</b> schwerer Fehlbildungen im untersuchten Kollektiv ab. Sie liegt bei 32% in low-risk und 60% in high-risk Kollektiven.
Evidenzgrad <b>1a</b>	Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. Obstet Gynecol. 2013;122(6):1160-1167.  Farraposo S, Montenegro N, Matias A. Evaluation of the role of first-trimester obstetric ultrasound in the detection of major anomalies: a systematic review. J Perinat Med 2014;42:141-149. doi.org/10.1515/jpm-2013-0130  Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorgiou AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50(4):429-441.  Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Oct;54(4):468-476.  Liao Y, Wen H, Ouyang S, Yuan Y, Bi J, Guan Y, Fu Q, Yang X, Guo W, Huang Y, Zeng Q, Qin Y, Xiang H, Li S. Routine first-trimester ultrasound screening using a standardized anatomical protocol. Am J Obstet Gynecol. 2021 Apr;224(4): 396.e1-396.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.037
	<b>starker Konsens (10/10)</b>

In einem systematischen Review der Arbeitsgruppe um Farraposo wurden insgesamt 19 Studien mit 126.937 Feten und 1.399 schweren Fehlbildungen analysiert. Die Prävalenz schwerer (letaler) Fehlbildungen betrug 1,2% [95% Konfidenzintervall (KI), 1,0-1,4]. Die durchschnittliche Sensitivität lag bei 50,0% (95% CI 44,1-55,9) bzw. 45,2% für die gepoolte Sensitivität zur Erkennung von strukturellen Fehlbildungen<sup>47</sup>.

Ein weiterer systematischer Review von Karim schloss insgesamt 30 Studien ein, welche zwischen 1991 und 2014 veröffentlicht worden waren.<sup>42</sup> In der Analyse wurde insbesondere die Abhängigkeit der Erkennungsraten von der Zusammensetzung des untersuchten Kollektivs und der Anwendung eines standardisierten Protokolls untersucht. Die gepoolte Sensitivität für die Erkennung schwerer Anomalien in Populationen mit niedrigem oder unselektiertem Risiko (19 Studien, 115.731 Feten) betrug 46,10% (95% CI, 36,88-55,46%). Die Entdeckungsrate für alle Anomalien betrug in der Populationen mit niedrigem unselektiertem Risiko (14 Studien, 97.976 Feten) 32,35% (95% CI, 22,45-43,12%), während sie in Populationen mit hohem Risiko (sechs Studien, 2.841 Feten) 61,18% (95% CI, 37,71-82,19%) betrug.

Die Literatursuche hat zusätzlich 3 weitere systematische Reviews und Metaanalysen identifiziert<sup>1,48,49</sup> sowie 4 randomisierte Studien<sup>50-53</sup>. Ferner wurden weitere 42 Kohorten- bzw. Beobachtungsstudien aufgenommen mit unterschiedlicher LOE (1b-5). Wesentliche zusätzliche Informationen finden sich dort nicht.

#### 4.4 Detektionsraten: strukturiertes vs nicht-strukturiertes vs fehlendes Untersuchungsprotokoll

Es existieren viele Vorschläge zur Biometrie und Standardebenen aus Einzelpublikationen.<sup>21,54</sup> Vorschläge zu Inhalten und Durchführung der anatomischen Beurteilung durch Fachgesellschaften wurden u.a. von der DEGUM publiziert.<sup>55</sup> Die ISUOG machte detailliertere Vorschläge.<sup>56</sup> Im Jahre 2016 publizierte die DEGUM umfassende Qualitätsanforderungen für die Ultraschalluntersuchung @11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> SSW für die Stufen II & III.<sup>1</sup> Es wurde das Konzept von Standardparametern und optionalen Parametern eingeführt. Hierbei wurde dem Problem Rechnung getragen, dass sich nicht alle Ebenen immer im ersten Trimenon einstellen lassen. Dies sollte zwar angestrebt werden, jedoch möglichst ohne Haftungsansprüche. Weitere

Protokolle und Empfehlungen zum Inhalt der Diagnostik wurden u.a. von der World Association of Perinatal Medicine (WAPM) und der Perinatal Medicine Foundation (PMF) herausgegeben.<sup>57</sup>

Die für diese Leitlinie durchgeführte Literaturrecherche hatte zum Ziel, festzustellen, ob die Nutzung eines vordefinierten Untersuchungs-Protokolls die Erkennungsraten von Fehlbildungen verbessert. Es wurden 6 systematische Reviews/Meta-Analysen und 4 RCTs identifiziert. In einer Cochrane Analyse von Whitworth et al. mit 11 RCTs und 37.505 Schwangerschaften konnte nachgewiesen werden, dass eine selektierte, gezielte Untersuchung die Erkennungsrate von schweren Fehlbildungen vor der 24. SSW im Vergleich zu einer ungezielten Routineuntersuchung signifikant erhöht (RR 3,46; CI 1,67-7,14).<sup>58</sup>

4.4	Empfehlung
Empfehlungsgrad: <b>B</b>	Wenn eine frühe strukturierte Fehlbildungsdiagnostik durchgeführt wird, <i>solte</i> sie nach einem zuvor <b>festgelegten Protokoll</b> erfolgen.
Evidenzgrad <b>1a</b>	<p>Farraposo S, Montenegro N, Matias A. Evaluation of the role of first-trimester obstetric ultrasound in the detection of major anomalies: a systematic review. J Perinat Med 2014 Mar;42(2):141-9. doi: 10.1515/jpm-2013-0130. PMID:24216159</p> <p>Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 14;2015(7):CD007058. doi: 10.1002/14651858.CD007058.pub3.PMID:26171896</p> <p>Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorgiou AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Oct;50(4):429-441. doi: 10.1002/uog.17246. Epub 2017 Sep 7. PMID: 27546497</p> <p>Kaelin Agten A, Xia J, Servante JA, Thornton JG, Jones NW. Routine ultrasound for fetal assessment before 24 weeks' gestation Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug 26;8(8):CD014698. doi: 10.1002/14651858.CD014698.</p>
	<b>starker Konsens (10/10)</b>

In der Metaanalyse von Karim werden drei Risiko-Untergruppen unterschieden. In allen drei Untergruppen konnte ein signifikanter Unterschied in der Erkennung von strukturellen Fehlbildungen durch die Verwendung eines standardisierten anatomischen Protokolls gefunden werden: Gruppe 1 (schwere Fehlbildungen, low-risk unselektiert:  $X^2$ , 60.95 ( $P < 0.0001$ )); Gruppe 2 (alle Fehlbildungen, low-risk unselektiert):  $X^2$ , 112.46 ( $P < 0.0001$ ); Gruppe 3 (schwere Fehlbildungen, high-risk,):  $X^2$ , 24.71 ( $P < 0.0001$ )), (Tabelle 4.3).<sup>42</sup>

**Tabelle 4.3** Detektionsraten von Fehlbildungen/schweren Fehlbildungen in Abhängigkeit von einer low risk, high risk oder unselektierten Population.<sup>42</sup>

Sub-gruppe	Population	Anomalien (n/100 Feten)	Sensitivität (%)	Diagnose @ 11-13 <sup>+6</sup> SSW (%)
1	<b>schwere</b> Fehlbildungen/ <i>low risk</i> unselektiert	1.01 (0.95–1.07)	46.10 (36.88–55.46)	53.47 (43.42–63.37)
2	<b>alle</b> Fehlbildungen/ <i>low risk</i> unselektiert	1.81 (1.72–1.90)	32.35 (22.45–43.12)	41.10 (32.13–50.38)
3	<b>alle</b> Fehlbildungen / <i>high risk</i>	6.55 (5.66–7.52)	61.18 (37.71–82.19)	66.29 (43.47–85.69)

(Zahlen in Klammern sind 95% CI).

In der Kohorten-Studie von Liao et al. wird bei 55.349 Erstrimesteruntersuchungen eine Detektionsrate von 43% für strukturelle Fehlbildungen erreicht. Die Publikation enthält ein Untersuchungsprotokoll von 14 zu dokumentierenden anatomischen Standardebenen.<sup>46</sup> Ein besonderer Zugewinn in der Detektion wird bei der Früherkennung der Spina bifida aperta und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten beschrieben.

In den beiden Kohorten von Syngelaki et al. (2006-2009: n=45.191, 2009-2018: n=100.997), welche die weltweit größten Kollektive zur Fehlbildungsdiagnostik im 1. Trimenon darstellen, verbesserte sich die Erkennungsrate für die Spina bifida aperta im 1. Trimenon von 15 auf 59% und für Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten von 5 auf 35%.<sup>43,44</sup>

Neben einer verbesserten Ultraschalltechnik ist die gezielte Untersuchung von Markern des indirekten Screenings für Fehlbildungen im Bereich der Fossa posterior (Intracranielle Transparenz) und Maxilla-Gaumen-Region (Maxilla-Lücke) in das Untersuchungsprotokoll ursächlich für diese Verbesserung.<sup>59–61</sup>

**Tabelle 4.4** Minimalanforderungen an einen Ersttrimester Ultraschall @ 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> Schwangerschaftswochen nach ISUOG<sup>2</sup> (Abbildungen 4.1 bis 4.13, 5.1).

<b>Region</b>	Minimalanforderungen an eine Ersttrimester Ultraschalluntersuchung
<b>allgemeine Aspekte</b>	Einlingsschwangerschaft / Mehrlinge
<b>Kopf und Gehirn</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• axiale Ebene des Kopfes</li> <li>• Kalzifikation des Schädels</li> <li>• Form des Schädels (keine knöchernen Defekte)</li> <li>• zwei Hemisphären durch Falx cerebri getrennt</li> <li>• Plexus chorioideus füllen Seitenventrikel nahezu aus (Butterfly Zeichen)</li> </ul>
<b>Nacken</b>	median-sagittale Ebene des Kopfes und Nackens (Profil) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nackentransparenz &lt;95. Perzentile</li> </ul>
<b>Herz</b>	axiale Ebene des Herzens, Vierkammerblick <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herz liegt im Brustkorb, schlägt rhythmisch</li> </ul>
<b>Abdomen</b>	axiale Ebenen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Magen darstellbar</li> <li>• Bauchwand geschlossen</li> <li>• axiale oder sagittale Ebenen</li> <li>• Harnblase nicht dilatiert</li> </ul>
<b>Extremitäten</b>	vier Extremitäten mit je drei Segmenten darstellbar
<b>Plazenta</b>	normales Aussehen ohne zystische Strukturen
<b>Biometrie</b>	sagittal: Scheitel-Steiß-Länge und Nackentransparenz axial: BPD



**Tabelle 4.5** Anatomische Strukturen, die potentiell durch eine strukturierte fetale Ultraschalluntersuchung @ 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> SSW nach ISUOG untersuchbar sind<sup>2</sup> (Abbildungen 4.1 bis 4.13, 5.1).

<b>Region</b>	<b>Strukturen die durch eine detaillierte anatomische Untersuchung nach Bedarf in sagittalen axialen oder coronaren Ebenen darstellbar sind</b>
<b>Kopf &amp; Gehirn</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schädel intakt</li> <li>• Kopfform normal</li> <li>• Falx cerebri vorhanden</li> <li>• Plexus chorioidei füllen Seitenventrikel nahezu aus (Butterfly Zeichen)</li> <li>• Thalami</li> <li>• Hirnstamm</li> <li>• Pedunculi cerebri mit Aquaeductus Sylvii</li> <li>• Intracranielle Transparenz (vierter Ventrikel)</li> <li>• Cisterna magna</li> </ul>
<b>Gesicht &amp; Nacken</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stirn</li> <li>• Orbitae</li> <li>• Nasenbein</li> <li>• Maxilla</li> <li>• retronasales Dreieck</li> <li>• Oberlippe</li> <li>• Unterkiefer</li> <li>• Nackentransparenz</li> </ul>
<b>Thorax</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Form der Thoraxwand</li> <li>• Lungenfelder</li> <li>• Zwerchfell, Kontinuität</li> </ul>
<b>Herz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzaktionen vorhanden, regelmäßiger Rhythmus</li> <li>• Position: intrathorakal, Herzachse nach links (30-60°)</li> <li>• Größe: 1/3 der Fläche des Brustkorbs</li> <li>• Vierkammerblick, zwei Ventrikel, B-Bild und Farbdoppler</li> <li>• LVOT im B-Bild oder Farbdoppler</li> <li>• Drei-Gefäß-Trachea Blick, B-Bild oder Farbdoppler</li> <li>• keine TI</li> <li>• antegrader Fluss im Ductus Venosus, positive A Welle im gepulsten Doppler</li> </ul>
<b>Abdomen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Magen in normaler Position im linken oberen Abdomen</li> <li>• Blase: normal gefüllt, im Becken (longitudinaler Diameter &lt;7mm)</li> <li>• Bauchwand: intakt mit Nabelschnurinsektion</li> <li>• zwei Nabelschnurarterien die Blase begrenzend</li> <li>• Nieren: beidseits vorhanden</li> </ul>
<b>Wirbelsäule</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• normale Form und Kontinuität</li> </ul>
<b>Extremitäten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obere Extremitäten mit drei Segmenten, frei beweglich</li> <li>• untere Extremitäten mit drei Segmenten, frei beweglich</li> </ul>
<b>Plazenta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Größe und Textur normal, kein zystisches Aussehen</li> <li>• Lokalisation zur Zervix sowie zu einer früheren Sektio-Narbe</li> <li>• Nabelschnurinsektion in der Plazenta</li> </ul>
<b>Fruchtwasser &amp; Amnion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normale Fruchtwassermenge</li> <li>• Amnion und Chorion mit physiologischer Dissoziation</li> </ul>

4.5	Empfehlung
Empfehlungsgrad: <b>A</b>	Ein <b>Protokoll</b> für eine frühe strukturierte Fehlbildungsdiagnostik <i>sollte</i> mindestens einschließen: Biometrie, Kopf, Gehirn, Gesicht, Nackentransparenz, Wirbelsäule, Extremitäten, Thorax, Herz, Abdomen, Placenta mit Nabelschnur und Fruchtwasser
Evidenzgrad <b>1a</b>	Farraposo S, Montenegro N, Matias A. Evaluation of the role of first-trimester obstetric ultrasound in the detection of major anomalies: a systematic review. J Perinat Med 2014 Mar;42(2):141-9. doi: 10.1515/jpm-2013-0130. PMID:24216159  Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 14;2015(7):CD007058. doi: 10.1002/14651858.CD007058.pub3.PMID:26171896  von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, Kagan KO, Kozłowski P, Merz E, Rempen A, Steiner H, Tercanli S, Wisser J, Heling KS. Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III). Ultraschall Med. 2016 Jun;37(3):297-302. doi: 10.1055/s-0042-105514. Epub 2016 Apr 19.  Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorgiou AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Oct;50(4):429-441. doi: 10.1002/uog.17246. Epub 2017 Sep 7.PMID: 27546497  Kaelin Agten A, Xia J, Servante JA, Thornton JG, Jones NW. Routine ultrasound for fetal assessment before 24 weeks' gestation Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug 26;8(8):CD014698. doi: 10.1002/14651858.CD014698.
	<b>starker Konsens (10/10)</b>

4.6	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Folgende Fehlbildungen können @11–13 <sup>+6</sup> SSW nahezu immer erkannt werden und <i>sollten</i> daher diagnostiziert werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akranium / Exencephalie / Encephalocele (groß)</li> <li>• alobäre Holoprosencephalie</li> <li>• Omphalozele</li> <li>• Gastroschisis</li> <li>• Body-Stalk-Anomalie/ Ectopia cordis</li> <li>• Megazystis</li> </ul>
Evidenzgrad <b>2b</b>	Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. Prenat Diagn. 2011. Jan;31(1):90-102.  Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019. Oct;54(4):468-476.  Liao Y, Wen H, Ouyang S, Yuan Y, Bi J, Guan Y, Fu Q, Yang X, Guo W, Huang Y, Zeng Q, Qin Y, Xiang H, Li S. Routine first-trimester ultrasound screening using a standardized anatomical protocol. Am J Obstet Gynecol. 2021 Apr;224(4):396.e1-396.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.037
	<b>starker Konsens (10/10)</b>

#### 4.5 Indirektes vs direktes Screening für Fehlbildungen

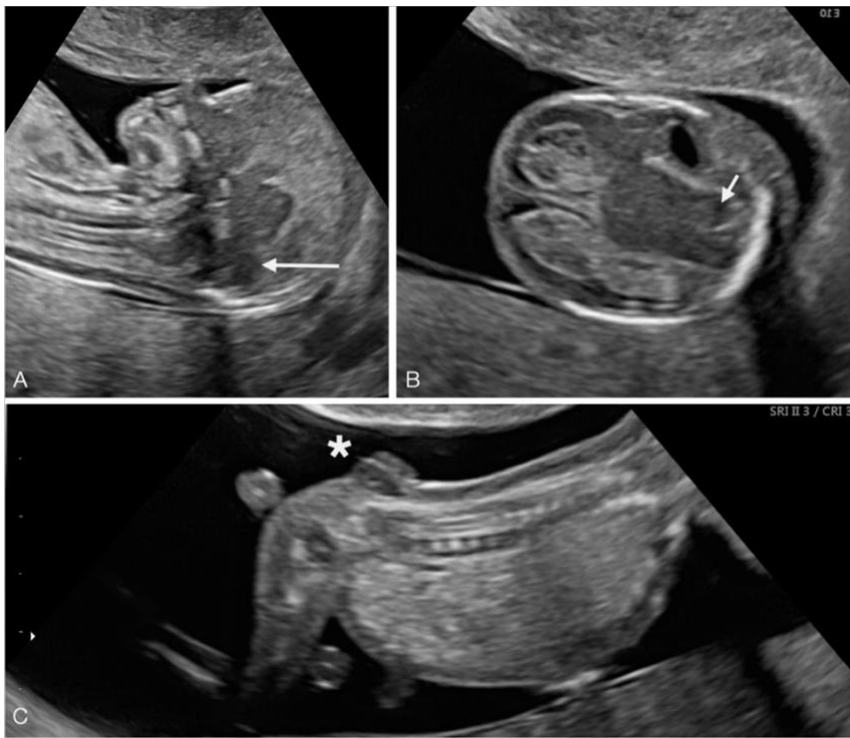
Die frühe fetale Fehlbildungsdiagnostik ist eine Herausforderung, da die fetalen Organe noch sehr klein sind. Die Kombination des abdominalen und vaginalen Zugangs kann die Auflösung verbessern.<sup>62,63</sup> Zudem sind sonographische Marker für Chromosomenanomalien im ersten Trimenon<sup>41</sup> unterschiedlich verglichen mit denen im zweiten Trimenon.<sup>64</sup> Einige sonographischer

Marker im ersten Trimenon können jedoch sowohl das Risiko für eine Chromosomenanomalie erhöhen, als auch dasjenige für eine Fehlbildung.

Unter *Screening* versteht man die Diagnosestellung von Fehlbildungen nach der Untersuchung des jeweiligen Organs im Ultraschall.

*Indirektes Screening* ist die Suche nach sonographischen Markern, deren Befund – oder eine Kombination von Befunden – die Wahrscheinlichkeit für eine bestimmte Fehlbildung erhöht. Beispiele hierfür sind das Screening für Herzfehler im ersten Trimenon mit der NT, dem Trikuspidalklappenblutfluss, dem Ductus venosus Blutfluss und dem Vierkammerblick (Abbildungen 5.1, 5.5, 5.6),<sup>65,66</sup> die intracranielle Transparenz für das Screening der Spina bifida (Abbildung 4.15)<sup>67,68</sup> und die Maxillalücke (maxillary gap) für das Screening der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (Abbildung 4.16).<sup>60</sup>

4.7	Empfehlung
<b>Empfehlungsgrad BA</b>	<p>Die <b>Spina bifida aperta</b> kann @11–13<sup>+6</sup> SSW mittels indirekter Parameter wie der Intracraniellen Transparenz in bis zu 79% erkannt werden.</p> <p>Eine gezielte Untersuchung, z.B. bei Vorgeschichte einer Spina bifida, <i>sollte</i> folgende sonographische Parameter einschließen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• direkte Darstellung der Wirbelsäule (frontal, sagittal)</li> <li>• sagittal: intracranielle Transparenz, Hirnstamm, Cisterna magna</li> <li>• axial: Pedunculi cerebri, Aquäduktus Sylvii</li> </ul>
<b>Evidenzgrad 1a</b>	<p>Mace P, Mancini J, Gorincour G, Quarello E (2021) Accuracy of qualitative and quantitative cranial ultrasonographic markers in first-trimester screening for open spina bifida and other posterior brain defects: a systematic review and meta-analysis. BJOG 128:354–365.</p> <p>Sirico A, Raffone A, Lanzone A, et al (2020) First trimester detection of fetal open spina bifida using BS/BSOB ratio. Arch Gynecol Obstet 301:333–340.</p> <p>Maruotti GM, Saccone G, D'Antonio F, Berghella V, Sarno L, Morlando M, Giudicepietro A, Martinelli P (2016). Diagnostic accuracy of intracranial translucency in detecting spina bifida: a systematic review and meta-analysis. Prenat Diagn. 2016 Nov;36(11):991-996.</p>
	<b>starker Konsens /10/10)</b>



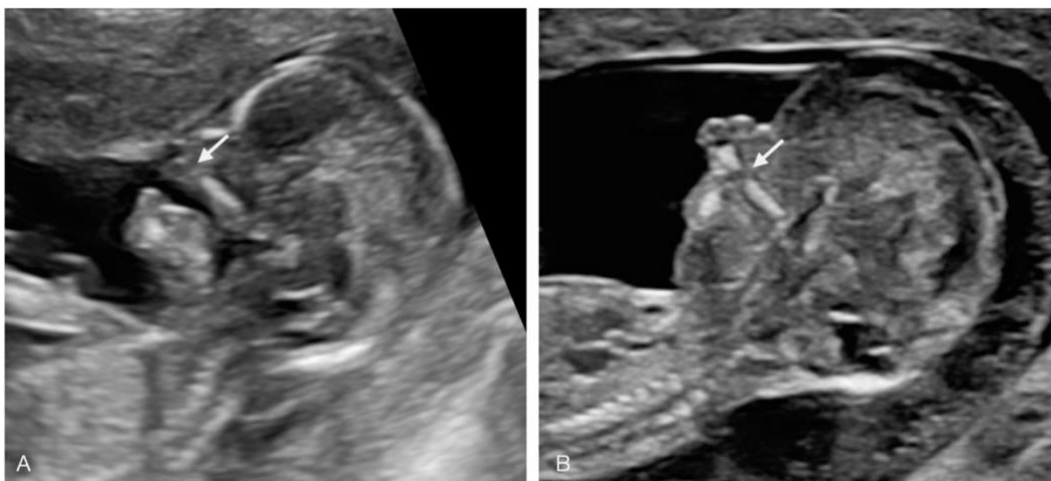
**Abbildung 4.15** Fehlende intracranielle Transparenz bei Spina bifida 12<sup>+3</sup> SSW (A), Spina sagittal mit auffälliger hinterer Fossa (Langer Pfeil) (A) und axial mit crash sign (kurzer Pfeil) (B) und direkte Darstellung der kaudalen Spina bifida (Stern) (C), (Vergleiche mit normalen Befunden in Abb. 4.1, 4.6, 4.7, 4.12, 5.1).

Die Diagnose einer offenen Spina bifida durch die direkte Darstellung der Läsion an der Wirbelsäule ist im ersten Trimenon schwierig. Daher hat man nach indirekten intrazerebralen Zeichen, wie den im zweiten Trimester bekannten Lemon- und Banana-Zeichen gesucht.<sup>69</sup> Die Entdeckung der fehlenden Intracraniellen Transparenz (IT)<sup>67</sup> in der median-sagittalen Ebene als indirektes Hinweiszeichen für eine offene Spina bifida zwischen 11 und 13<sup>+6</sup> SSW war der Beginn der Suche nach zusätzlichen Markern. Der Vorteil der IT ist, dass sie in derselben Ebene darstellbar ist, in der auch die NT und das NB dargestellt werden, was das Screening darauf vereinfacht. Zwischenzeitlich wurden eine Reihe von weiteren Zeichen beschrieben, die sowohl in der median sagittalen als auch in der axialen Ebene gefunden werden können. Eines der prädiktivsten Zeichen ist die Verdickung des Hirnstamms (Brainstem), für die eine Sensitivität von 100%<sup>59</sup> und 96.7%<sup>68</sup> für die Spina bifida beschrieben worden ist. Ein verdickter Hirnstamm liegt dann vor, wenn die Entfernung zwischen Hirnstamm und Okzipitalknochen (BSOB) verringert ist und somit die BS/BSOB Ratio > 1 erhöht ist.<sup>68</sup>

Weitere Zeichen in der median-sagittalen Ebene sind die nicht darstellbare Cisterna magna,<sup>59,70</sup> der kleine Gesichtswinkel,<sup>71</sup> die Maxillo-Okzipitale-Linie<sup>72</sup> und im Farbdoppler die tiefe Lage des Tentoriums cerebelli.<sup>73</sup>

In der axialen Ebene wurden weitere Zeichen beschrieben, die vor allem bei einer transvaginalen Untersuchung leichter zu erkennen sind. Diese Zeichen sind die deutliche Verminderung der Flüssigkeit in den Lateralventrikeln (dry brain)<sup>74</sup>, der kleine biparietale Durchmesser (BPD)<sup>28</sup> und die Verkürzung des Abstands des Aquäduktus Sylvii zum Okzipitalknochen,<sup>75</sup> auch als der Crash-Zeichen bekannt<sup>76</sup> und der komprimierte 4. Ventrikel.<sup>70,77,78</sup>

4.8	Empfehlung
<b>Empfehlungsgrad B</b>	<p><b>Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKG)</b> können @11–13<sup>+6</sup> SSW durch die Maxillalücke in 65% bzw. 96% erkannt werden (isolierte LKG Spalte vs zusätzliche Fehlbildungen).</p> <p>Eine gezielte Untersuchung, z.B. bei Vorgeschichte einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, <i>sollte</i> folgende sonographischen Parameter einschließen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil Ebene mit Maxilla und Frontalraum Abstand</li> <li>• Frontal-schräge Ebene mit Darstellung des retronasalen Dreiecks</li> <li>• Axiale Einstellung der Maxilla</li> </ul>
<b>Evidenzgrad 2b</b>	<p>Chaoui R, Orosz G, Heling K-S, Sarut-Lopez A, Nicolaidis KH (2015). Maxillary gap at 11-13 weeks' gestation: marker of cleft lip and palate. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 46:665–669.</p> <p>Sepulveda W, Wong AE, Martinez-Ten P, Perez-Pedregosa J. Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i>. 2010 Jan;35(1):7-13. doi: 10.1002/uog.7484.</p> <p>Sepulveda W, Wong AE, Viñals F, Andreeva E, Adzehova N, Martinez-Ten P. Absent mandibular gap in the retronasal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i>. 2012 Feb;39(2):152-6. doi: 10.1002/uog.10121.</p> <p>Hoopmann M, Sonek J, Esser T, Bilardo K, Wagner P, Abele H, Kagan KO. Frontal space distance in facial clefts and retrognathia at 11-13 weeks' gestation. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i>. 2016 Aug;48(2):171-6. doi: 10.1002/uog.15823.</p>
	<b>starker Konsens (10/10)</b>



**Abbildung 4.16** Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, 12<sup>+3</sup> SSW mit einer Lücke im Oberkiefer (Pfeil) als maxillary gap (**A, B**). Vergleiche mit normalen Befunden in Abb.4.1, 4.7 und 5.1.

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten gehören zu den häufigen Anomalien des Menschen mit einer Inzidenz von 1:500 bei Geburt.<sup>79</sup> Die Diagnose einer Spalte im ersten Trimenon ist in der Studie von Syngelaki et al., in weniger als 5% gelungen.<sup>43</sup> Im letzten Jahrzehnt haben sich einige Arbeitsgruppen mit der Entdeckung von Gesichtsspalten befasst. Sepulveda et al. schlugen eine frontal-schräge Aufnahme des Gesichts mit der Darstellung des retronasalen Dreiecks (retronasal triangle) für die Entdeckung der Kieferspalt im vorderen Kieferbereich, dem Alveolarkamm, vor.<sup>80</sup> In dieser Ebene beschrieben die Autoren in einer weiteren Studie das Fehlen einer Mandibulalücke als Zeichen einer Mikrognathie, die oft mit Gaumenspalten einhergeht.<sup>81</sup> Chaoui et al. berichteten über die Beobachtung, dass in einer Einstellung des Profils, die gleichzeitig zur NT-Messung dient, Feten mit einer LKG oft eine Unterbrechung des Oberkiefers aufweisen, was Maxillalücke (maxillary

gap) genannt wird. In einer Studie von 86 Fällen mit einer LKG, die ein Erst-Trimester Screening erhalten hatten, konnten anhand der retrospektiven Bilderanalyse eine Maxillallücke in 65% der Fälle mit einer isolierten LKG und in 96% der Fälle mit einer LKG mit assoziierten Anomalien gefunden werden.<sup>60</sup> Ein weiteres Zeichen für eine Spalte wurde von Hoopmann et al. als Frontal-Raum-Abstand (frontal space distance) beschrieben. In der Profileinstellung wird eine Linie vom vorderen Teil des Unterkiefers entlang dem vorderen Teil des Oberkiefers gezogen und der Abstand der Linie zur Stirn gemessen. In der Mehrzahl der 37 Feten mit LKG sowie bei den 16 Feten mit Mikrognathie war die Distanz größer als der Norm entsprechend.<sup>82</sup>

Für alle Studien gilt, dass der Verdacht auf eine LKG durch andere Schnittebenen sowie durch eine Verlaufskontrolle bestätigt werden sollte.

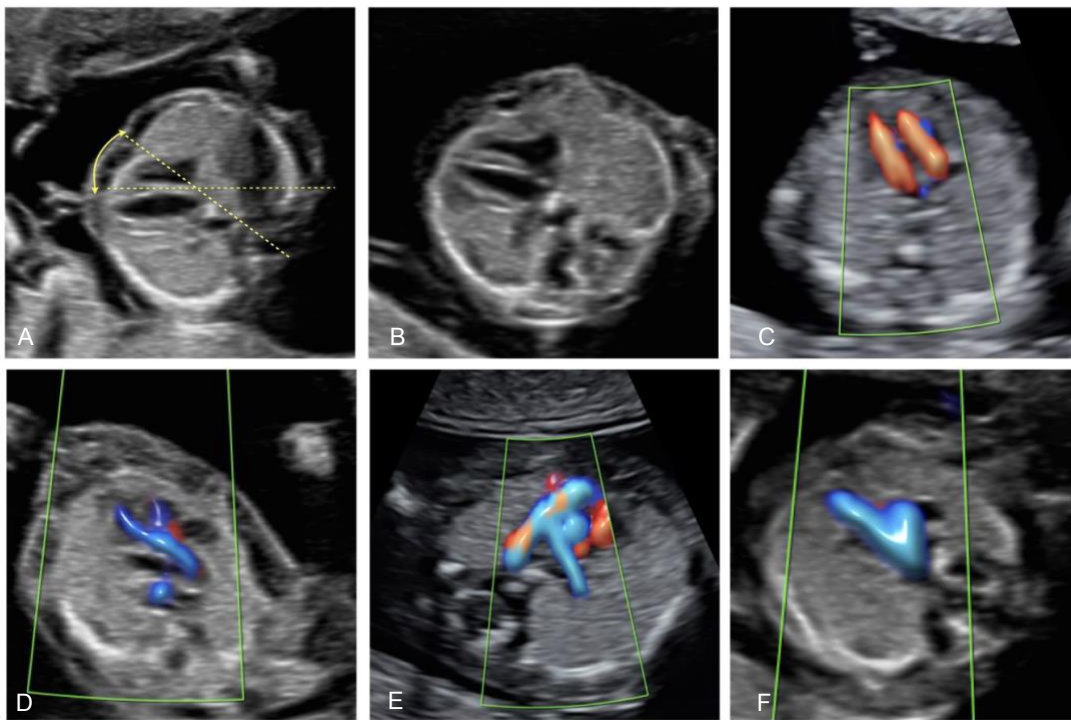
#### 4.6 Indirektes vs direktes Screening für Herzfehler

4.9	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Für das <b>indirekte Screening</b> für fetale <b>Herzfehler sollten</b> sonographische Marker wie die Nackentransparenz sowie die Flüsse über der Trikuspidalklappe und im Ductus venosus verwendet und mit einem Vierkammerblick kombiniert werden.
Evidenzgrad <b>4</b>	Khalil A, Nicolaides KH (2013). Fetal heart defects: potential and pitfalls of first-trimester detection. Semin Fetal Neonatal Med. Oct;18(5):251-60.
	<b>starker Konsens (10/10)</b>

4.10	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Der Befund einer erhöhten NT, eines reversen Flusses über der Trikuspidalklappe und/oder im Ductus venosus bzw. eines abnormalen Vierkammerblickes <b>sollte eine gezielte fetale Echokardiographie</b> durch einen Spezialisten nach sich ziehen.
Evidenzgrad <b>1+</b>	Khalil A, Nicolaides KH (2013). Fetal heart defects: potential and pitfalls of first-trimester detection. Semin Fetal Neonatal Med. Oct;18(5):251-60.  Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JPA (2003). Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol.;189(5):1330-1335.  Papatheodorou SI, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis JPA (2011). First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: a meta-analysis. BJOG. ;118(12):1438-1445.
	<b>starker Konsens (10/10)</b>

4.11	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die <b>fetale Echokardiographie @ 11-13<sup>+6</sup> SSW</b> <i>sollte</i> eine Untersuchung des Herzens in standardisierten Schnittebenen unter Verwendung des Farbdopplers einschließen.
Evidenzgrad <b>1+</b>	Rasiah SV, Publicover M, Ewer AK, Khan KS, Kilby MD, Zamora J. A systematic review of the accuracy of first-trimester ultrasound examination for detecting major congenital heart disease. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;28(1):110-116.  Zhang YF, Zeng XL, Zhao EF, Lu HW. Diagnostic Value of Fetal Echocardiography for Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2015;94(42):e1759.  Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorghiou AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50(4):429-441.  Karim JN, Bradburn E, Roberts N, Papageorghiou AT, ACCEPTS study. First-trimester ultrasound detection of fetal heart anomalies: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022 Jan;59(1):11-25.
	<b>starker Konsens (10/10)</b>

4.12	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die <b>fetale Echokardiographie @ 11-13<sup>+6</sup> SSW</b> <i>sollte</i> folgende Schnittebenen im B-Bild und mit Farbdoppler einschließen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lage des Herzens</li> <li>• Herzachse</li> <li>• Vierkammerblick</li> <li>• Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt</li> <li>• Linksventrikulärer Ausflusstrakt</li> <li>• Drei-Gefäß-Trachea Blick mit Aorten- und Ductusbogen</li> <li>• Suche nach ARSA (optional)</li> </ul>
Evidenzgrad <b>1a</b>	Rasiah SV, Publicover M, Ewer AK, Khan KS, Kilby MD, Zamora J (2006). A systematic review of the accuracy of first-trimester ultrasound examination for detecting major congenital heart disease. Ultrasound Obstet Gynecol.28(1):110-116.  Zhang YF, Zeng XL, Zhao EF, Lu HW (2015). Diagnostic Value of Fetal Echocardiography for Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 94(42):e1759.  Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorghiou AT (2017). Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. Ultrasound Obstet Gynecol. 50(4):429-441.  Karim JN, Bradburn E, Roberts N, Papageorghiou AT, ACCEPTS study (2022). First-trimester ultrasound detection of fetal heart anomalies: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. Jan;59(1):11-25.
	<b>starker Konsens (10/10)</b>



**Abbildung 4.17** Fetale Echokardiographie, Standardebenen, 12<sup>+3</sup> SSW: Herzachse (A), Vierkammerblick (B), Einstrom über die AV Klappen (C), Linksventrikulärer (D) und Rechtsventrikulärer (E) Ausflusstrakt, Drei-Gefäß-Trachea Blick (F) mit Aorten- und Ductusbogen.

Untersuchungen im Rahmen der Pathophysiologie der erhöhten Nackentransparenz haben gezeigt, dass eine signifikante Assoziation zwischen einer hohen NT und einem fetalen Vitium cordis besteht.<sup>83</sup> Die Häufigkeit der Herzfehler nimmt mit steigender NT zu.<sup>84</sup> Daher wurde vorgeschlagen, die NT Messung auch als Screening für Herzfehler einzusetzen. Zwei weitere sonographische Marker des Aneuploidie Screenings, der Ductus venosus Blutfluss<sup>85</sup> und der Trikuspidalklappen Blutfluss<sup>65</sup> erhöhen, wenn pathologisch, das Risiko für ein Vitium cordis zusätzlich.<sup>66</sup>

In einer Metaanalyse von 8 Studien mit 58.492 Feten konnte Makrydimas<sup>86</sup> zeigen, dass eine NT >99 Perzentile eine Sensitivität für Herzfehler von 31% aufwies (LoE 1a).

Die Sensitivität der Trikuspidalinsuffizienz betrug in einer Metaanalyse von Scala 35% für Herzfehler in 4 Studien mit 43.650 Feten (LoE 1a).<sup>87</sup> Das Risiko für einen Herzfehler war erhöht (RR 7,2), wenn zusätzlich die NT erhöht war.

Eine Metaanalyse mit 9 Studien an 50.354 Fällen fand eine Sensitivität und Spezifität des pathologischen Ductus venosus Blutflusses für Herzfehler, unabhängig von der Höhe der NT, von jeweils 50% und 93%.<sup>88</sup> War die NT erhöht betrug die Sensitivität jeweils 83% und Spezifität 80% und bei normaler NT 19% und 96% (LoE 1a).

Einige Einzelstudien berichteten auch über den Stellenwert der NT, des DV und der TR in der Entdeckung von Herzvitiern.<sup>89–92</sup> Die Studie von Minnella<sup>93</sup> ist hierzu am umfangreichsten, es wurden in dieser retrospektiven Studie prospektiv gesammelte Daten der NT, des DV und der TR von 93.209 Feten analysiert. In diesem Kollektiv mit normalen Chromosomen waren 211 Herzfehler, die NT war  $\geq 95$ . Perzentile bei 36,5%, die TR war 28,9% und der pathologische DV Fluss 27%. Wenn mindestens einer dieser drei Zeichen betrachtet wurde, lag die Sensitivität bei 55,5% (LoE 1b).

Ein weiterer Ansatz in der Suche nach indirekten Zeichen für eine Herzanomalie im Ersttrimester Screening bildet die Messung der Herzachse. In der Studie von Sinkovskaya<sup>94</sup> untersuchten die



Autoren die Herzachse von 394 gesunden Feten verglichen mit den Daten von 197 Feten mit einer Herzfehlbildung. Die Herzachse betrug  $44,5 \pm 7,4^\circ$  im Normalkollektiv, war jedoch bei Feten mit einem Herzfehler in 74% der Fälle auffällig. Die Herzachse hat daher als alleiniger Marker eines Vitium cordis eine höhere Sensitivität als die NT, DV und TR zusammen (LoE 4).

Die Entdeckung eines Herzfehlers im Zeitraum 11-13<sup>+6</sup> SSW kann nicht nur über indirekte Zeichen, sondern über die direkte Untersuchung des Herzens während des Ersttrimester Screenings erfolgen (**Abbildung 4.17**). Viele Untersucher haben in den letzten Jahren durch die zunehmende Auflösung der Ultraschallgeräte, durch die Anwendung der Farb-Doppler Sonographie und durch die erworbene Erfahrung auf dem Gebiet der fetalen Echokardiographie, über gute Entdeckungsraten berichtet.

In einer Metaanalyse mit 10 Studien und insgesamt 1.243 Fällen fanden Rasiah<sup>63</sup> eine Sensitivität von 85% in der Erkennung von kongenitalen Herzanomalien (LoE 1a). Dabei berichteten jeweils 4 Studien über den transabdominalen und den transvaginalen Zugang und zwei kombinierten beides.

In einer weiteren Metaanalyse mit insgesamt 50 Studien wurden 308.029 Fälle analysiert, die Sensitivität betrug durchschnittlich 60.3%,<sup>95</sup> sie war 49% für eine Basisuntersuchung und stieg auf 83.7% wenn eine erweiterte Untersuchung einschließlich der Ausflusstrakte durchgeführt wurde (LoE 1a).

Die größte und aktuellste Metaanalyse von Karim<sup>96</sup> schloss 63 Studien mit 328.214 Patienten ein: die Sensitivität betrug 55,8% im Niedrigrisiko- gegenüber 67,7% im Hochrisikokollektiv. Die Sensitivität in der Basisuntersuchung ohne Protokoll betrug jedoch lediglich 13,5%, stieg jedoch auf 33% bzw. 38,5% wenn der Vierkammerblick bzw. der Farbdoppler hinzugezogen wurde. Die höchste Entdeckungsrate von 80% fanden die Autoren in der Gruppe mit einem Untersuchungsprotokoll, indem der Vierkammerblick auch unter Anwendung des Farb-Dopplers und der großen Gefäße untersucht wurde (LoE 1a).

#### **4.7 Fehlbildungsdiagnostik im zweiten nach frühem Ersttrimester Fehlbildungsultraschall**

Obgleich viele Fehlbildungen potentiell bereits im ersten Trimenon diagnostiziert werden können, ist eine umfassende vollständige Fehlbildungsdiagnostik im Zeitraum 11-13<sup>+6</sup> SSW nicht möglich. Dies wird insbesondere aus einer Studie an 100.997 Feten deutlich, die über Entdeckungsraten für Fehlbildungen im zweiten Trimenon nach erfolgtem Ersttrimester-Screening berichtet<sup>44</sup>: die Inzidenz fetaler nicht-chromosomaler Fehlbildungen war 1.7% (1.720). Davon wurden im ersten Trimenon 27.6% (474), 53.8% (926) im zweiten und 18.6% (320) im dritten Trimenon oder postpartal entdeckt, (Tabelle 4.2).

Nicht jede potentiell im ersten Trimenon detektierbare Fehlbildung wird in der Realität auch tatsächlich erkannt werden, zudem existiert auch eine Reihe von Fehlbildungen z.B. des ZNS, der Nieren und der Lungen, die in der Frühschwangerschaft nicht entdeckt werden können, da sie noch nicht manifest sind.<sup>43,44</sup>

Daher wird empfohlen, nach einem Erst-Trimester Screening für Fehlbildungen immer auch einen Zweittrimester Screening durchzuführen.

<b>4.13</b>	<b>Empfehlung</b>	
<b>Empfehlungsgrad A</b>	Nach einer Fehlbildungsdiagnostik zum Zeitpunkt 11-13 <sup>+6</sup> SSW <i>soll</i> ein Organscreening im zweiten Trimenon zwischen 18-23 SSW folgen.	
<b>Evidenzgrad 1b</b>	Rossi AC, Prefumo F 2013. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. <i>Obstet Gynecol. Dec</i> ;122(6):1160-7.  Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH (2019). Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. <i>Ultrasound Obstet Gynecol. Oct</i> ;54(4):468-476.	
	<b>starker Konsens (10/10)</b>	

#### 4.8 Bedeutung des Fehlbildungsschalls @11-13<sup>+6</sup> SSW vs @18-23 SSW: Benefit für die Eltern

In einer Kohortenstudie von 100.997 Feten ohne Chromosomenanomalie, die im Ersttrimester-Screening untersucht wurden, zeigten Syngelaki et al., dass, bezogen auf die Gesamterkennungsrate, die Entdeckungsrate im ersten Trimenon 27,6% betrug, im zweiten Trimenon weitere 53,8% und im dritten Trimenon und nach der Geburt die verbleibenden 18,6% (LoE 2b). Dabei konnten im ersten Trimester alle Anenzephalien, lobäre Holoprosenzephalien, Omphalozenen und Body-stalk-Anomalien diagnostiziert werden.<sup>44</sup>

Die frühe Diagnose einer schweren oder letalen Fehlbildung ermöglicht einen Schwangerschaftsabbruch, bevor überhaupt die Schwangerschaft bekannt geworden ist.

Trotz eines frühen strukturierten Fehlbildungsschalls soll immer ein Zweittrimester Fehlbildungsschall um 18-23 SSW mit Echokardiographie durchgeführt werden.

#### 4.9 Psychologische Aspekte des Erst-Trimester-Screenings

Vor der Durchführung eines Ersttrimester-Screenings sollte die Schwangere über die Vorhersagemöglichkeit der einzelnen Untersuchungsschritte, ihre Limitationen, mögliche weiterführende Untersuchungen sowie über potentielle Testergebnisse informiert werden. Der Befund einer Fehlbildung, einer Chromosomenstörung oder eines hohen Präeklampsierisikos kann die Ratsuchende vor eine Konfliktsituation und eine psychische Herausforderung stellen. Es sollten daher stets die potentiellen Auswirkungen des Ersttrimester-Screening auf das Paar Berücksichtigung finden.

<b>4.14</b>	<b>Empfehlung</b>	
<b>Empfehlungsgrad B</b>	Vor der Durchführung eines Ersttrimester-Screening <i>sollte</i> die Schwangere über mögliche psychische und emotionalen Folgen der Entdeckung eines auffälligen Befundes <b>informiert</b> werden.	
<b>Evidenzgrad 1a</b>	Moncrieff G, Finlayson K, Cordey S, McCrimmon R, Harris C, Barreix M, Özge T, Downe S (2021). First and second trimester ultrasound in pregnancy: A systematic review and metasynthesis of the views and experiences of pregnant women, partners, and health workers. <i>PLoS One</i> 16(12):e0261096.	
	<b>starker Konsens (10/10)</b>	

In einer neueren Metaanalyse von Moncrieff wurden 80 Studien zu den Ängsten und den psychischen und emotionalen Auswirkungen des Ersttrimester-Screening auf die Schwangere und Ihren Angehörigen sowie auf die Untersucher analysiert (LoE 1a).<sup>97</sup> Obgleich die Entscheidung für ein Erst-Trimester Screenings freiwillig ist, ist die Entscheidungsfindung nach einem auffälligen Ergebnis immer individuell und wird durch moralische, religiöse und soziale Einflüsse geprägt. Die emotionale Anspannung nach einem abnormalen Befund wird durch jede Form diagnostischer

Unsicherheit noch gesteigert. In vielen Fällen verwandelt sich die zunächst positive Einstellung der Schwangerschaft gegenüber in ein Gefühl eines permanenten latenten Risikos verbunden mit Gefühlen von Schuld und Trauer, auch wenn die Anomalie nicht bestätigt wird. Die in der Schwangerschaft aufgetretene Angst kann sogar bis nach der Entbindung andauern und zu der Entscheidung führen, keine Kinder mehr haben zu wollen.<sup>97</sup>

Die Ersttrimester-Diagnose einer Fehlbildung oder einer genetischen Störung ermöglicht die Planung vieler Aspekte (emotional, finanziell), vor allem für den Umgang mit der fetalen Erkrankung und potentieller Konsequenzen (z.B. Planung der Operation nach der Geburt, Abbruch der Schwangerschaft). Als Vorteil wird auch empfunden, dass die Entdeckung einer Anomalie im ersten Trimenon ermöglicht, die Entscheidung zur Beendigung der Schwangerschaft treffen zu können, bevor die Schwangerschaft überhaupt sichtbar geworden ist.<sup>97</sup> In weiteren neuen einzelnen Kohorten- und Beobachtungsstudien konnten ähnliche Ergebnisse aufgezeigt werden, vor allem eine moderate bis hohe Ängstlichkeit in 71% der Fälle nach Mitteilung der Diagnose einer Anomalie (LoE 3b).<sup>98</sup> Frauen mit einer Vorgeschichte eines Schwangerschaftsabbruches zeigten laut einer Studie ein höheres Distress- und Trauerniveau (LoE 3b).<sup>99</sup>

Kommt es nach einer Diagnose zu einer Beendigung der Schwangerschaft, so ist diese unabhängig vom Schwangerschaftsalter in ca. 70% der Fälle mit psychischen Distress assoziiert (LoE 3b).<sup>100</sup>

Dabei sind Beendigungen im zweiten Trimenon im Vergleich zu denjenigen im ersten Trimenon stärker mit einer posttraumatischen Belastungsstörung vergesellschaftet (OR 9,3), die 6 Wochen nach der Interruptio besonders ausgeprägt ist (LoE 3b).<sup>100</sup>

## 5 Screening für Chromosomenstörungen @ 11-13<sup>+6</sup> SSW

Chromosomenstörungen können mit dem Leben vereinbar sein oder einen letalen Verlauf nehmen. Das Risiko kann mithilfe von Suchtests (Screeningtests) eingeschätzt werden. Die definitive Abklärung erfolgt mittels diagnostischer Tests (Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese).

Das hier beschriebene Ersttrimester-Screening ist in Deutschland keine Kassenleistung, NIPT ist unter bestimmten Voraussetzungen Teil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenkassen. In Österreich und der Schweiz gelten länderspezifische Regelungen.

Zu Chromosomenstörungen wurden vier PICO Fragen gestellt. Diese betrafen das kombinierte Ersttrimester-Screening (mütterliches Altersrisiko, Gestationsalter, fetale Nackentransparenz sowie die Serummarker freies beta-hCG und PAPP-A) und NIPT, die Indikation zur invasiven Diagnostik, die Detektions- und Falsch-positiv Raten des Ersttrimester-Screenings sowie die Wahrnehmung durch die Schwangere (s.a. Empfehlungen der DEGUM zu diagnostischen Punktionen<sup>101</sup>).

### 5.1 Statistische Kennziffern zur Beurteilung der Testgüte von Screeninguntersuchungen

Wichtige Qualitätsmerkmale eines Screeningtests sind die **Detektionsrate (DR)** (= **Sensitivität**) und die **Falsch-Positivrate** (1-Spezifität) (**FPR**), die über das ermittelte Risiko miteinander in Verbindung stehen. Sensitivität und Spezifität ergeben zusammen die **diagnostic accuracy**.

Die **Detektionsrate** entspricht dem Anteil der pathologischen Schwangerschaften, der korrekt durch einen Screeningtest als auffällig klassifiziert wurde.

Der Anteil der unauffälligen Schwangerschaften, der durch den Screeningtest fälschlicherweise als auffällig klassifiziert wurde, wird als **Falsch-Positivrate (FPR)** bezeichnet.

Der **positive Vorhersagewert (PPV)** stellt den Anteil der tatsächlich pathologischen Schwangerschaften mit einem auffälligen Testergebnis im Verhältnis zu allen Schwangerschaften mit einem auffälligen Testergebnis dar.

Der **negative Vorhersagewert (NPV)** stellt den Anteil der gesunden Schwangerschaften mit einem unauffälligen Testergebnis im Verhältnis zu allen Schwangerschaften mit einem unauffälligen Testergebnis dar.

Ein auffälliges Ergebnis ist als Risiko oberhalb eines vorbeschriebenen Schwellenwerts (Cut-off) definiert. Um verschiedene Screeningtests miteinander vergleichen zu können, wird in der Regel die **Detektionsrate** bei einer **fixierten Falsch-Positivrate** angegeben.

Rechenbeispiele s.a. unter **Kapitel 5.6** und **Tabelle 5.8**.

#### Vierfeldertafel

**Tabelle 5.1**

Testergebnis	betroffen	nicht betroffen	gesamt
<b>positiv</b>	(a)	(b)	a+b
<b>negativ</b>	(c)	(d)	c+d
<b>total</b>	a+c	b+d	a+b+c+d

Sensitivität =  $a / (a+c)$

Spezifität =  $d / (b+d)$

positiver prädiktiver Wert =  $a / (a+b)$

negativer prädiktiver Wert =  $d / (c+d)$ .

## 5.2 Häufigkeit von Chromosomenstörungen

Gemäß Eurocat-Register lag die Häufigkeit von Chromosomenstörungen für den Zeitraum 2005 bis 2020 bei 35.81 von 10.000 Schwangerschaften.<sup>102</sup> Die Rate an fetalen Fehlbildungen wurde im Zeitraum lag bei 221.98 von 10.000 (Lebendgeburten, intrauterinen Fruchttode und Schwangerschaftsabbrüche).<sup>102</sup>

Im Einzelnen wurde die Häufigkeit der Trisomie 21, 18 und 13 sowie des Turner-Syndroms wie folgt angegeben: 24,0/10.000; 5.9/10.000; 2,2/10.000 und 2,5/10.000.<sup>102</sup> Anhand dieser Häufigkeiten wird klar, dass die Häufigkeit von Fehlbildungen deutlich höher ist als die von Chromosomenstörungen.

In dem Practice Bulletin des American College of Obstetricians and Gynaecologists sind die Risiken für Chromosomenstörungen zusammengefasst. Das Risiko einer Trisomie 21, 18 und 13 ist vom mütterlichen Alter abhängig. Für die Trisomie 21 liegt es bei 1:1250 bei einer 20-jährigen und 1:86 bei einer 40-jährigen Patientin.<sup>103</sup>

Das Risiko gonosomaler Aneuploidien und seltener Chromosomenstörungen, wie Mikrodeletionen und -duplikationen, ist altersunabhängig und mit etwa 1:270 angegeben.<sup>103</sup>

Die **DR** ist von der **Prävalenz** abhängig, je höher die Prävalenz, desto höher die DR.

## 5.3 Beratung vor der Untersuchung

Für die Aufklärung und Beratung besteht Arztvorbehalt (GenDG, Richtlinien der GEKO), s.a. Kapitel 3 Rechtliche Grundlagen, 3.1 Aufklärung und Beratung.

**Tabelle 5.2** Häufigkeit von Chromosomenstörungen Zweitrimeter Schwangerschaften basierend auf dem mütterlichen Alter am Termin.<sup>103</sup>

	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Geschlechts- chromosomale Aneuploidien (XXX, XY, XYY, 45,X)	Microarray oder seltene Chromosomen- störungen	alle Chromosomen- störungen
Age 20	8 per 10,000 1 in 1,250	2 per 10,000 1 in 5,000	1 per 10,000 1 in 10,000	34 per 10,000 1 in 294	37 per 10,000 1 in 270	82 per 10,000 1 in 122
Age 25	10 per 10,000 1 in 1,000	2 per 10,000 1 in 5,000	1 per 10,000 1 in 10,000	34 per 10,000 1 in 294	37 per 10,000 1 in 270	84 per 10,000 1 in 119
Age 30	14 per 10,000 1 in 714	4 per 10,000 1 in 2,500	2 per 10,000 1 in 5,000	34 per 10,000 1 in 294	37 per 10,000 1 in 270	91 per 10,000 1 in 110
Age 35	34 per 10,000 1 in 294	9 per 10,000 1 in 1,111	4 per 10,000 1 in 2,500	35 per 10,000 1 in 285	37 per 10,000 1 in 270	119 per 10,000 1 in 84
Age 40	116 per 10,000 1 in 86	30 per 10,000 1 in 333	14 per 10,000 1 in 714	51 per 10,000 1 in 196	37 per 10,000 1 in 270	248 per 10,000 1 in 40

## 5.4 Ersttrimester-Screening

Für die Nackentransparenz wurden 4 systematische Reviews, ein RCT und 24 Kohortenstudien identifiziert, für das kombinierte Ersttrimester-Screening und NIPT wurden 23 systematische Reviews / Meta-Analysen, 3 RCTs und 147 Kohorten-/Beobachtungsstudien analysiert (PICO Fragen 2.1-2.3).

### Grundsätzlicher Ansatz der Risikoberechnung

Das kombinierte Ersttrimester-Screening (ETS) verwendet das mütterliche Altersrisiko, das Gestationsalter, die fetale Nackentransparenz (NT) und die Serummarker freies beta-hCG und PAPP-A. Die hohe Testgüte des kombinierten Ersttrimester-Screening ('combined test') ergibt sich aus der Kombination aller Einzelmarker. Daher sollten für eine Risikoberechnung alle Parameter gleichzeitig verwendet werden.<sup>104</sup>

Die Bindra Studie aus 2002 wurde zitiert, da sie die erste große prospektive Studie ist, die das Konzept der 'one-stop clinic for assessment of risks' untersucht (Alter, Ultraschall und Biochemie, die berechneten Risiken werden unmittelbar mitgeteilt)<sup>105</sup>. Kagan et al., 2009 ist eine prospektive Validierungsstudie des neuen Ersttrimester Risikoalgorithmus der Fetal Medicine Foundation.<sup>106</sup> Liu et al. 2015 ist eine Meta-Analyse von 24 Studien (LoE 1a), die zeigt, dass die Kombination aus mütterlichem Alter, Ultraschall und Biochemie eine höhere Detektionsrate als die Einzelparameter aufweist.<sup>107</sup> Kaul et al., 2017 untersuchte Kombinationen aus mütterlichem Alter, Ultraschallparametern und Biochemie. Das kombinierte Screening mit den meisten Ultraschallparametern wies die höchste DR auf.<sup>108</sup>

5.1	Empfehlung
<b>Empfehlungsgrad A</b>	<p>Eine Risikoberechnung <i>so//</i> erst nach Einschluss aller Risikomarker erfolgen (mütterliches Alter, Nackentransparenz, Serumbiochemie). Das Ergebnis <i>so//</i> erst mitgeteilt werden, nachdem alle Risikomarker berücksichtigt wurden.</p> <p>Entsprechend <i>so//</i> nur ein Risiko vor dem Test und nach der vollständigen Berechnung mitgeteilt werden, keine Zwischenschritte.</p>
<b>Evidenzgrad 1a</b>	<p>Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2002 Sep;20(3):219-25. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00808.x. PMID: 12230441.</p> <p>Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2009 Jul;34(1):14-8. doi: 10.1002/uog.6412.</p> <p>Liu Y, Ye X, Zhang N, Zhang B, Guo C, Huang W, Jing L, Wang M, Yang G, Wei X, Jing C. Diagnostic value of ultrasonographic combining biochemical markers for Down syndrome screening in first trimester: a meta-analysis. <i>Prenat Diagn.</i> 2015 Sep;35(9):879-87. doi: 10.1002/pd.4626</p> <p>Kaul A, Singh C, Gupta R, Arora N, Gupta A. Observational study comparing the performance of first-trimester screening protocols for detecting trisomy 21 in a North Indian population. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 2017 Apr;137(1):14-19. doi: 10.1002/ijgo.12087. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28099747.</p>
	<b>starker Konsens (12/12)</b>

Das Endergebnis des kombinierten ETS wird als Risiko wiedergegeben und in Form von 1 in X, beispielsweise 1 in 1.000, ausgedrückt. Das Risiko gibt das Verhältnis zwischen betroffenen und nicht betroffenen Schwangerschaften wieder. Wenn das berechnete Risiko über einem Schwellenwert liegt, gilt das Ergebnis als screen-positiv, so dass ein weiterer Abklärungsbedarf besteht. Bei Unterschreiten des Schwellenwerts wird das Ergebnis als screen-negativ gewertet, so dass keine weiteren Untersuchungen indiziert sind.

Das kombinierte ETS kann durch die Einbeziehung zusätzlicher risikorelevanter Ultraschall-Parameter wie dem fetalen Nasenbein, dem Trikuspidalklappenfluss oder dem Blutfluss im Ductus venosus erweitert werden.<sup>109–113</sup> Diese Untersuchungen sind aber besonderen Risikokonstellationen vorbehalten und erfordern eine größere Expertise.<sup>114</sup> Sie sollen nur qualitätsgesichert erfolgen.

Die Risikoberechnung kann unterschiedlich erfolgen: durch eine 'stand alone' - Software auf den Praxiscomputern, durch ein Software-Paket, welches in die klassischen pränatalen Dokumentationssysteme eingebunden ist oder durch ein Computerprogramm, welches sich auf den Rechnern des Labors befindet. Für die Berechnung des Risikos ist in jedem Fall ein personalisierter Lizenzschlüssel erforderlich, der durch die Fetal Medicine Foundation oder FMF-D nach Lizenzierung und jährlicher Qualitätssicherung vergeben wird. Unabhängig von der Berechnungsart ist die Weitergabe des Risikos an die Patientin zwingend an die verantwortliche ärztliche Person gebunden (GenDG).

## 5.5 Risikoalgorithmen

Der Risikoalgorithmus der Fetal Medicine Foundation in London<sup>115</sup> zeichnet sich einerseits durch eine sehr hohe Fallzahl und follow up (100%), andererseits durch eine Validierung der diagnostischen Genauigkeit<sup>109</sup> und durch jahrelange Bewährung in der klinischen Praxis weltweit aus.

### Altersrisiko, Gestationsalter und Wiederholungsrisiko

Das Altersrisiko stellt das a-priori-Risiko im ETS dar. Eine isolierte Risikobeurteilung nur auf der Basis des Altersrisikos ist heute obsolet. Die Studien zum Altersrisiko gehen auf Untersuchungen vor Jahrzehnten zurück als noch keine Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden.

Die größte Studie wurde von Cuckle et al. durchgeführt und basiert auf 5 Millionen normalen Schwangerschaften und 4528 Feten mit Trisomie 21.<sup>116</sup>

Das Risiko für Trisomie 21 am Termin beträgt:

$$\text{Risiko am Termin} = 0,000627 + \text{EXP}(-16,2395 + 0,286 \times (\text{MA} - 0,5))$$

Das Altersrisiko für die Trisomien 18 und 13 wird in analoger Weise berechnet.<sup>117</sup>

Eine vorangegangene Schwangerschaft mit einer Trisomie 21, 18 oder 13 addiert sich zum jeweiligen Altersrisiko mit etwa 0,75%.

Da ein Teil der Feten mit einer Chromosomenstörung im Verlauf der Schwangerschaft spontan versterben, wird die Prävalenz in höheren Schwangerschaftswochen zunehmend geringer. Daher stellt das Gestationsalter ebenfalls einen risikorelevanten Faktor dar und ist in der Berechnung zu berücksichtigen. Dies ist vor allem für Trisomie 18 und 13 wichtig, da bei diesen Chromosomenstörungen die Rate an spontanen Fehlgeburten besonders hoch ist.<sup>117</sup>

### Ultraschall-basierte Untersuchungsverfahren

#### Fetale Nackentransparenz

#### Methodik und Meßregeln

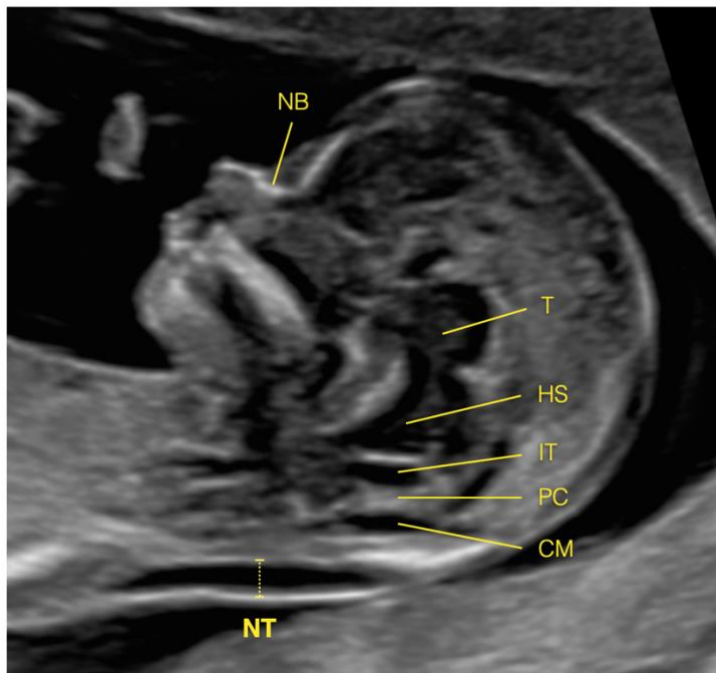
Die Messung der Höhe der NT stellt die zentrale Untersuchung im Rahmen des kombinierten ETS dar. Da die Messung sehr von der Expertise des Untersuchers abhängt, kommen den Messregeln eine besondere Bedeutung zu.<sup>118</sup> Diese sind in Empfehlung 5.2 zusammengefasst. Die Messung soll qualitätsgesichert erfolgen und soll auditiert werden.

Alle Empfehlungen für die Durchführung von Standardebenen im Ultraschall, z.B. NT, NB, TR, DV, Aa. uterinae (Abbildungen 5.1-7) sowie die Standardeinstellungen zur Fehlbildungsdiagnostik (Abbildungen 4.1-13,) wurden initial im Konsens festgelegt. Die Standardebene und Methode wurde in der Regel durch die Erstbeschreibung festgelegt, häufig jedoch durch die Fetal Medicine Foundation noch weiter präzisiert und gering modifiziert. Für alle diese Ebenen gibt es multiple

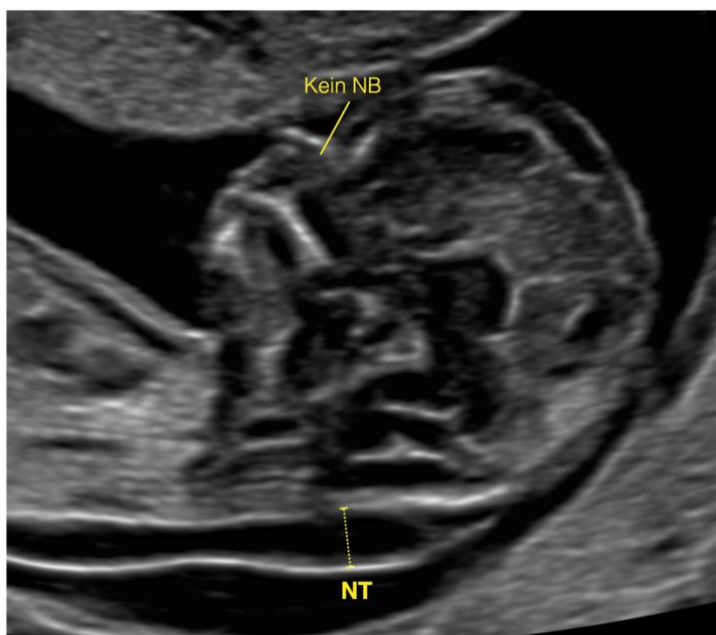


internationale Studien und überwiegend systematische Reviews, die die Detektionsraten basierend auf diesen Standardebenen beschreiben und Kohortenstudien mit gutem Referenzstandard. Zudem gibt es seit über 25 Jahren das jährliche Audit durch die Fetal Medicine Foundation in London. Entsprechend haben sich diese Standardeinstellungen in der Praxis in allen Ländern der Welt bewährt (LOE 1b).

5.2	Empfehlung Messregeln für die <b>Nackentransparenz</b> (FMF London)	1998
Empfehlungsgrad: <b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11-13<sup>+6</sup> SSW.</li> <li>• Scheitel-Steiß-Länge (SSL) 45-84mm.</li> <li>• Bildvergrößerung so, dass der fetale Kopf &amp; Thorax den gesamten Bildschirm einnimmt.</li> <li>• Mediansagittale Schnittebene: echogene Nasenspitze und rechtwinklige Form des harten Gaumens anterior, das echoarme Diencephalon in der Schädelmitte und die Nackenmembran posterior. Leichte Abweichungen von der genauen Mediansagittalen bedeuten, dass die Nasenspitze nicht sichtbar ist, das Pflugscharbein hingegen schon.</li> <li>• Neutrale Lage des Feten mit dem Kopf in einer Linie mit der Wirbelsäule. Bei Hyperextension wird die NT zu groß, bei Hyperflexion zu klein gemessen.</li> <li>• Es soll sorgfältig zwischen der fetalen Hautoberfläche und dem Amnion unterschieden werden.</li> <li>• Es soll immer die breiteste Stelle der NT gemessen werden.</li> <li>• Die Messkreuzpositionierung sollte an den inneren Grenzen der definierenden Linien erfolgen die die Nackentransparenz definieren (ON-ON), auf den weißen Linien, so nah an der Nackentransparenz wie möglich, ohne darauf zu liegen.</li> <li>• Bei der Vergrößerung des Bildes (vor oder nach dem freeze) ist es wichtig, das gain runterzudrehen. Dadurch wird vermieden, das Messkreuz auf den unscharfen Rand der Linie zu platzieren, was zu einer Unterschätzung der Nackentransparenz führt.</li> <li>• Während der Untersuchung sollte die NT mehrfach gemessen werden und das Bild mit der höchsten NT, das alle anderen Kriterien erfüllt, für die Auswertung verwendet werden.</li> <li>• Liegt die Nabelschnur um den fetalen Nacken, sollten die Messungen davor und dahinter erfolgen und gemittelt werden. Die Verwendung des höchsten Messwertes führt zu einer Überschätzung der NT.</li> </ul>	
Evidenzgrad: <b>1b</b>	<p>Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. 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 Aug 1;352(9125):343-6. doi: 10.1016/s0140-6736(97)11280-6.</p> <p>Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagiotti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jun;49(6):714-720. doi: 10.1002/uog.17283. Epub 2017 Apr 26. PMID: 27549925.</p>	
	starker Konsens (12/12)	



**Abbildung 5.1** Sagittalschnitt eines Feten mit einer normalen Nackentransparenz (NT), Cisterna magna (CM), Plexus chorioideus (PC), Intracranieller Transparenz (IT), Hirnstamm (HS), Thalamus (T) und Nasenbein (NB) 12<sup>+5</sup> SSW.



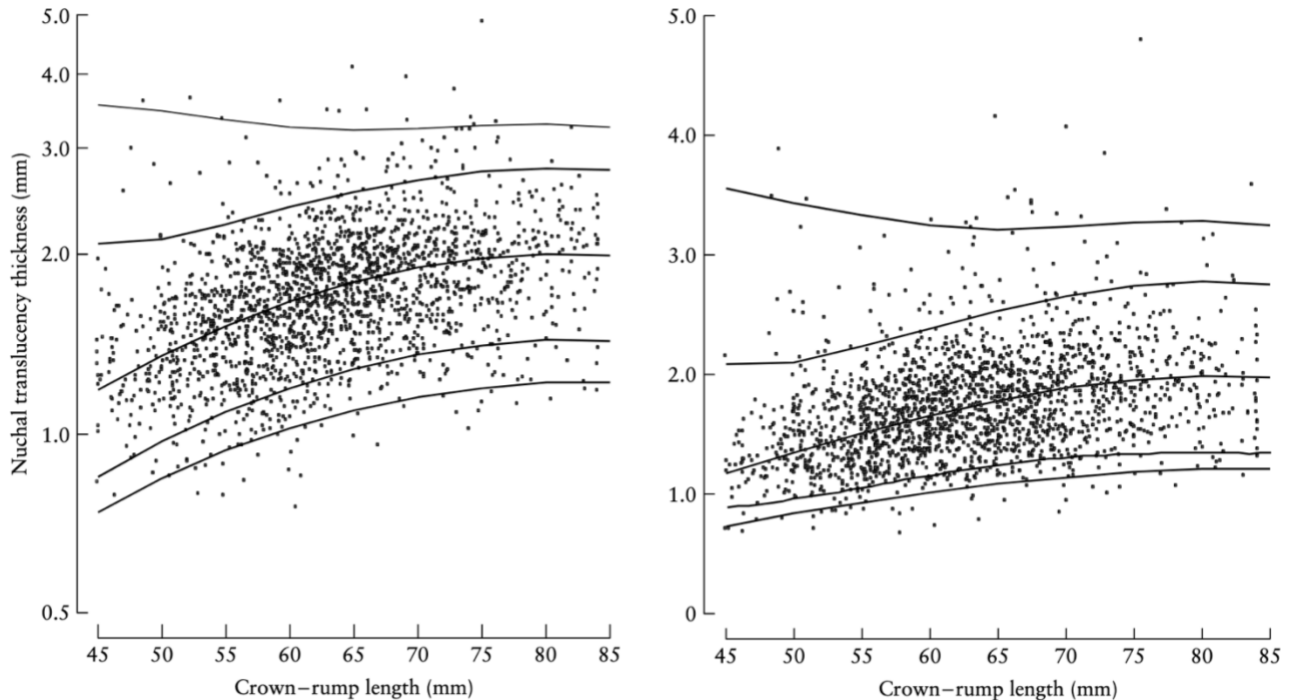
**Abbildung 5.2** Sagittalschnitt eines Trisomie 21 Feten mit einer erhöhten Nackentransparenz (NT) und fehlendem Nasenbein (NB).

Meß- und Einstellungsfehler führen meist zu einem Unterschätzen der Nackentransparenz und damit zu einem Unterschätzen des Patientinnen-spezifischen Risikos.<sup>118</sup> Diese Fehler treten beispielsweise auf, wenn das Bild zur Messung der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) zur Messung der NT verwendet wird, bei einer Abweichung von der mediansagittalen Schnittebene, bei zu starkem Gain, oder wenn die Kalliper in den Graubereich der NT-Linien anstelle der eigentlichen Ränder der Linien platziert werden.<sup>119</sup>

### Normkurve

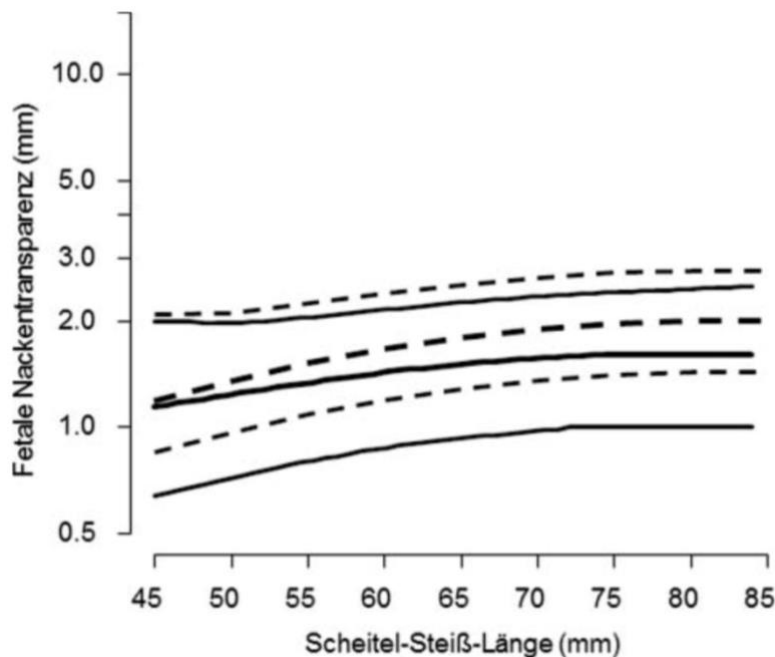
Die Breite der NT ist abhängig von der Scheitel-Steiß-Länge (SSL). Abbildung 5.3 zeigt die Normkurven der FMF UK<sup>120</sup>. Diese beruht auf einer Prospektiven Validierungsstudie von Wright

et al., bei der die NT-Messungen von 37.078 Feten ausgewertet wurde (LoE 1b). Bei euploiden Feten liegt die mediane NT bei einer SSL zwischen 45 und 84 mm bei 1,2 mm und 2,5 mm. Im Allgemeinen wird ab einer NT über der 95. Perzentile von einer erhöhten NT gesprochen. Zur Risikoberechnung wird der beobachtete Wert ins Verhältnis zum erwarteten Wert gesetzt. Daraus ergibt sich ein Anpassungsfaktor, mit dem das a-priori-Risiko multipliziert wird.



**Abbildung 5.3** Verteilung des Nackentransparenz abhängig von der Scheitel-Steiß-Länge der FMF-UK in nicht-betroffenen Schwangerschaften. Dargestellt sind Median, 1., 5., 50., 95. und 99. Perzentilenkurven, logarithmische Skala (links), lineare Skala (rechts).<sup>120</sup>

Der Vergleich der Normwertkurven der Fetal Medicine Foundation UK mit der der FMF-D zeigt, dass der Medianwert sowie die 5. und 95. Perzentilen der FMF-D niedriger liegen. Dies bedeutet, dass der gleiche NT Messwert bei der FMF-D bereits früher erhöht ist, als bei der Fetal Medicine Foundation UK.<sup>121</sup>



**Abbildung 5.4** Vergleich der Normwertkurven (FMF UK vs FMF-D), 5., 50. und 95. Perzentile der FMF London (— —) mit den Perzentilen der FMF-D (\_\_\_).<sup>121</sup>

### Nackentransparenz bei Trisomie 21, 18 und 13

Bei Feten mit einer Trisomie 21, 18 und 13 liegt die Weite der NT im Mittel bei 3.4, 5.5 und 4.0 mm.<sup>106,115,122,123</sup>

In der ersten großen Multizenter-Studie zur NT bei aneuploiden Feten von Snijders et al. hatten 234/326 (71.8%) der Feten mit einer Trisomie 21 eine NT über der 95. Perzentile<sup>124</sup>. Bei Feten mit Trisomie 18 und 13 lag der Anteil bei 74,8% bzw. 72% (89 von 119 bzw. 33 von 46).

In der ersten großen deutschsprachigen Multizenter-Studie zur NT bei aneuploiden Feten von Gasiorek-Wiens et al., hatten 174/210 (82.9%) der Feten mit einer Trisomie 21 eine NT-Dicke über der 95. Perzentile. Bei Feten mit Trisomie 18 und 13 lag der Anteil bei 88.4% bzw. 79.3% (99 von 112 bzw. 23 von 29).<sup>125</sup>

Wright et al. untersuchten die Testgüte eines Screening-Models, welches auf dem mütterlichen Altersrisiko und der NT-Dicke alleine, d.h. ohne Auswertung der Serummarker beruht<sup>120</sup>. Die Detektionsrate für Trisomie 21 lag bei 77% bei einer Falsch-Positivrate von 5%. Die Detektionsrate für Trisomie 18 und 13 lag bei 68% bzw. 61%<sup>104</sup>. Da die Testgüte dieses Ansatzes unter der des kombinierten ETS liegt, wird dieser Ansatz nicht empfohlen.

Allred et al., 2017 fasste die Ergebnisse von 126 Studien mit hoher methodischer Qualität (152 Publikationen), mit 1.604.040 Feten einschließlich 8454 Down Syndrom Fällen zusammen. Die DR für die NT betrug 70% und für die Kombination aus Alter, NT und fbhCG und PAPP-A 87%, bei einer Falsch-Positivrate von 5%. Sie schloss daraus, dass die Evidenz für die Kombination aus dem mütterlichen Alter, der Bestimmung von Ultraschallmarkern (Nackentransparenz) und den zwei mütterlichen Serummarkern (freies beta-hCG und PAPP-A) für das Down Syndrom Screening unterstützt.<sup>126</sup>

5.3	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Wenn ein kombiniertes ETS durchgeführt wird, <i>soll nicht</i> auf die einzelnen Komponenten mütterliches Altersrisiko, NT und freies beta-hCG und PAPP-A verzichtet werden, da die Leistungsfähigkeit eines Algorithmus, der die Marker kombiniert, höher ist als ein Algorithmus, der nur auf einem Marker basiert.
Evidenzgrad <b>2a</b>	Allred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD012600. DOI: 10.1002/14651858.CD012600
	starker Konsens (12/12)

### Erhöhte NT als Marker für strukturelle Fehlbildungen, genetische Syndrome und andere Chromosomenstörungen

Eine erhöhte NT ist mit fetalen Fehlbildungen assoziiert. Hierauf wird insbesondere in den Kapiteln 4.5 und 4.6 eingegangen.

Die erhöhte NT gilt nicht als spezifischer Marker für die klassischen Trisomien allein. Sie ist ebenso ein Risikofaktor für andere chromosomale Aberrationen, genetische Syndrome und strukturelle Fehlbildungen.<sup>127</sup> Daher wird in diesen Fällen eine CVS oder Amniozentese und eine molekulargenetische Analyse empfohlen, wenn die zytogenetische Analyse / PCR oder FISH unauffällig war.

Der Schwellenwert, ab dem auf eine Risikoberechnung für Trisomie 21 verzichtet und stattdessen direkt eine CVS oder Amniozentese ohne Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren erfolgen sollte, wird kontrovers diskutiert. Mögliche Cut-offs sind die 95. Perzentile, 3.0mm und 3.5mm. Unstrittig ist, dass bei strukturellen Fehlbildungen oder einer NT über 3.5mm, eine diagnostische Punktion angeboten werden sollte.<sup>128</sup>

Bardi et al. haben sich retrospektiv mit dem Outcome von 1901 Schwangerschaften mit einer fetalen NT über der 95. Perzentile auseinandergesetzt. In 636 Fällen (33.3%) wurde eine genetische Anomalie gefunden. Der Karyotyp war in 560 (29.4%) Fällen auffällig. In dieser Gruppe hatten jeweils 272 (45.5%), 134 (22.4%) und 50 (8.4%) eine Trisomie 21, 18 oder 13, bei 104 (17.4%) lag eine andere Chromosomenstörung vor. Einzelgen-Erkrankungen oder submikroskopische Genveränderungen unter 5Mb wurden in jeweils 38 (2,0%) Fällen gefunden. Strukturelle Fehlbildungen, die keinen Zusammenhang mit genetischen Erkrankungen hatten, traten bei 178 (9,3%) der Fälle auf (LoE 2b).<sup>129</sup>

Hui et al. untersuchten in den U.S.A. in einer großen, retrospektiven Studie die Häufigkeit der NT-Erhöhung über 3.0mm und über der 99. Perzentile. Von 81.244 Schwangerschaften war die NT  $\geq 3.5$ mm bei 491 (0.6%) und 3.0-3.4mm bei 534 (0.66%). Es fanden sich 93 atypische Chromosomenstörungen. Die Häufigkeit war jeweils 4.07%, 0.37% und 0.09% für eine NT von  $\geq 3.5$ , 3.0-3.4mm und  $< 3.0$  mm. Die Rate an atypischen Chromosomenstörungen, die nur mittels Microarray-Analyse erkannt wurden, lag bei 2,1% für den NT-Bereich zwischen 3,0 und 3,4mm und bei 21,5% für höhere Werte. Die Wahrscheinlichkeit für eine atypische Chromosomenstörung bei einem Feten mit erhöhten Nackentransparenz verdreifachte sich zusätzlich sobald eine Fehlbildung im Ultraschall gefunden wurde (LoE 2b).<sup>130</sup>

Maya et al. führten eine ähnliche Studie durch, beschränkten sich aber auf Feten mit einer isolierten NT-Erhöhung: Die Autoren empfahlen, die Microarray-Analyse ab einer NT von 3,0mm durchzuführen, wenn keine zusätzlichen Fehlbildungen vorliegen. Sie verglichen den Anteil pathogener Mutationen in 3 Gruppen: unter 3,0mm (n=462), bei 3,0-3,4mm (n=170) und über 3,4mm (n=138). Der Anteil an Chromosomenstörungen stieg von 1,7% auf 6,5 und 13,8%. Pathogene Mutationen, die nur mittels Mikroarray-Analyse und nicht per Zytogenetik oder per cfDNA-Analyse erkannt werden konnten, wurden in 0,9%, 1,8% und 2,2% der Fälle gefunden.<sup>131</sup>

Die Studienlage hat dazu geführt, dass das American College of Obstetricians and Gynecologists die Microarray-Analyse ab 3,0mm empfiehlt.<sup>103</sup> Es handelt sich überwiegend um nicht populationsbasierte Beobachtungsstudien, allerdings im Einzelnen mit überwiegend hoher methodischer Qualität (LOE 2a).

**Tabelle 5.3** Nackentransparenz und Chromosomenstörungen, submikroskopische Störungen und Einzelgenerkrankungen.<sup>129</sup>

Kongenitale Anomalie n (%)								
NT (mm)	alle Feten	alle abnormale Feten	Erkannte genetische Anomalie (n=636, 33.3%)					Strukturell (n=178, 9.3%)
			Chromosomal (n=560, 29.4%)			submikroskopische <sup>‡</sup>	Einzelgen- Erkrankungen <sup>§</sup>	
			Total	T21-18-13*	andere¶			
P95-P99	894 (47)	190 (21.3)	124 (13.8)	112 (12.5)	12 (1.3)	8 (0.9)	5 (0.6)	53 (5.9)
≥P99	1007 (53)	624 (62)	436 (43.2)	344 (34)	92 (9.1)	30 (3)	33 (3.3)	125 (12.4)
3.5-4.9	492 (26)	213 (43.3)	138 (28)	122 (24.7)	16 (3.2)	16 (3.2)	6 (1.2)	53 (10.8)
5.0-6.4	199 (10.5)	153 (76.8)	113 (56.8)	87 (43.5)	26 (13)	7 (3.5)	11 (5.5)	22 (11)
6.5-7.9	155 (8.2)	129 (83.2)	93 (60)	79 (50.6)	14 (9)	5 (3.2)	4 (2.6)	27 (17.3)
≥8.0	162 (8.5)	129 (79.6)	92 (56.7)	56 (34.4)	36 (22.1)	2 (1.2)	12 (7.4)	23 (14.1)
Total	1901	814 (43)	560 (29.4)	456 (23.9)	104 (5.4)	38 (2.0)	38 (2.0)	178 (9.3)

\*Trisomie 21 (n=272), Trisomie 18 (n=134), Trisomie 13 (n=50).

¶ andere Chromosomenstörungen (in der klassischen Karyotypisierung erkennbar).

‡ Submikroskopische Veränderungen <5Mb durch Microarrays erkennbar.

§ DNA Sequenz-Variationen die Einzelgenerkrankungen verursachen, erkennbar durch Sequenzierung.

5.4	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei einer NT von <b>3.0mm</b> , spätestens jedoch <b>&gt;3.5mm</b> , <i>sollte</i> eine invasive Diagnostik angeboten werden. Wenn die zytogenetische Analyse (DP, PCR, FISH) unauffällig ist, <i>sollte</i> eine molekulargenetische Untersuchung (z.B. MicroArray, Trio Exom Sequencing) angeboten werden.
Evidenzgrad <b>2a</b>	Bardi F, Bosschiet P, Verheij J, Go A, Haak M, Bekker M, Sikkel E, Coumans A, Pajkrt E, Bilardo C. Is there still a role for nuchal translucency measurement in the changing paradigm of first trimester screening? Prenat Diagn. 2020 Jan;40(2):197-205. doi: 10.1002/pd.5590.  Hui L, Pynaker C, Bonacquist L, Lindquist A, Poulton A, Kluckow E, Hutchinson B, Norris F, Pertile MD, Gugasyan L, Kulkarni A, Harraway J, Howden A, McCoy R, da Silva Costa F, Menezes M, Palma-Dias R, Nisbet D, Martin N, Bethune M, Poulakis Z, Halliday J. Reexamining the optimal nuchal translucency cutoff for diagnostic testing in the cell-free DNA and microarray era: results from the Victorian Perinatal Record Linkage study. Am J Obstet Gynecol. 2021 Nov;225(5):527.e1-527.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.050.  Maya I, Yacobson S, Kahana S, Yeshaya J, Tenne T, Agmon-Fishman I, Cohen-Vig L, Shohat M, Basel-Vanagaite L, Sharony R. Cut-off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Sep;50(3):332-335. doi: 10.1002/uog.17421.
	<b>starker Konsens (11/11)</b>

DP: Direktpräparation der Chorionzotten

PCR: Polymerasekettenreaktion

FISH: Fluorescent In Situ Hybridization

Mellis et al. untersuchten in einer Meta-Analyse, ob für Feten mit einer isolierter NT-Erhöhung eine Exom-Sequenzierung sinnvoll ist. In die Meta-Analyse gingen 66 Studien und 4.350 Feten ein, 290 Feten hatten eine isolierte NT-Erhöhung. Bei 2% dieser Schwangerschaften konnte mittels Exom-Sequenzierung eine zusätzliche genetische Auffälligkeit erkannt werden, die durch Array CGH nicht erkannt worden wäre.<sup>132</sup>

Pauta untersuchten in einem systematischen Review und Metaanalyse 11 Studien mit 309 Fällen bezüglich des zusätzlichen Nutzens der Exom-Sequenzierung. Eine pathologische / wahrscheinlich pathologische Variante wurde bei 15 Feten gefunden, was in einem gepoolten Anstieg der Diagnose von 4% für Feten mit isolierte NT Erhöhung >99. Perzentile resultierte. Ob ein cutoff von  $\geq 3.5\text{mm}$  besser für den Einsatz der Exom / Genom Sequenzierung ist, kann noch nicht abschließend beurteilt werden.<sup>133</sup>

### **Zusätzliche Risikomarker Nasenbein, Trikuspidalklappenfluss und Ductus venosus Blutfluss**

Mithilfe der dieser Parameter soll eine zusätzliche Einschätzung bei Fällen mit intermediärem Risikoprofil ermöglicht werden. Die zusätzlichen Ultraschallparameter sind nicht zur Anwendung bei allen Patientinnen gedacht.

#### **Nasenbein**

Ein fehlendes oder hypoplastisches Nasenbein (Abbildung 5.1) ist bei etwa 40-60% der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13 zu finden. Die Falsch-Positivrate liegt bei 1-3%.<sup>112</sup>

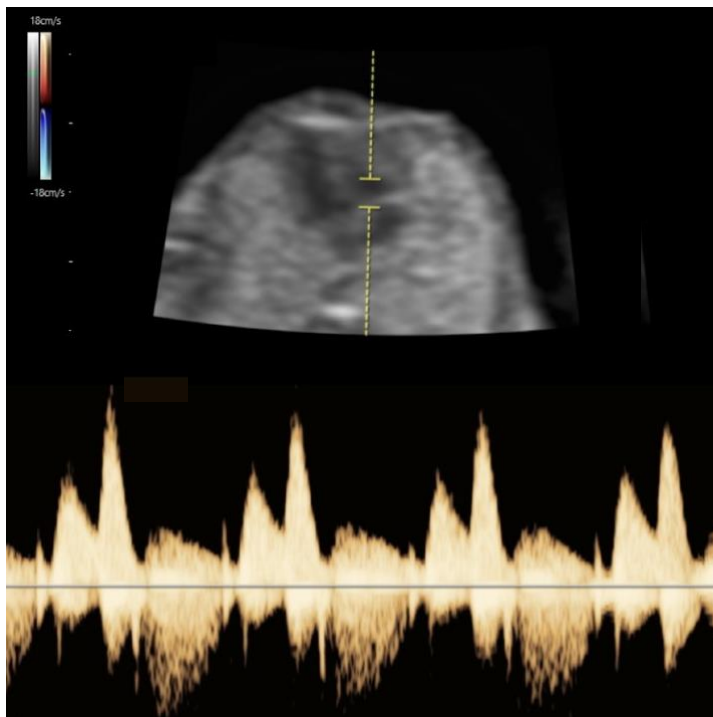


5.5	Empfehlung Messregeln für das <b>Nasenbein</b> (FMF London)	2001
Empfehlungsgrad: <b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11-13<sup>+6</sup> SSW.</li> <li>• Scheitel-Steiß-Länge (SSL) 45-84mm.</li> <li>• Bildvergrößerung so, dass der fetale Kopf &amp; Thorax den gesamten Bildschirm einnimmt.</li> <li>• Mediansagittale Schnittebene: echogene Nasenspitze und rechtwinklige Form des harten Gaumens anterior, das echoarme Diencephalon in der Schädelmitte und die Nackenmembran posterior. Leichte Abweichungen von der genauen Mediansagittalen bedeuten, dass die Nasenspitze nicht sichtbar ist, das Pflugscharbein schon.</li> <li>• Der Schallkopf sollte parallel zur Nasenoberfläche eingestellt werden und parallel von einer zur anderen Seite geführt werden, um das Nasenbein sicher von der überliegenden Haut unterscheiden zu können.</li> <li>• Die Echogenität des Nasenbeins sollte höher als die der darüberliegenden Haut sein. Bei korrekter Einstellung des Nasenbeins sollten drei klar unterscheidbare Linien erkennbar sein: die ersten beiden, an der Nasenwurzel, verlaufen horizontal und parallel zueinander (= Zeichen). Die obere Linie ist die Haut, die untere Linie, die dicker und echogener ist, ist das Nasenbein. Eine dritte Linie, in Verlängerung der Haut der Nasenwurzel, ist die Nasenspitze.</li> <li>• Wenn das Nasenbein als dünne weniger echogene Linie als die darüberliegende Haut imponiert ist es noch nicht ossifiziert und wird daher als fehlend klassifiziert.</li> </ul>	
Evidenzgrad: <b>1b</b>	<p>Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. Lancet. 2001 Nov 17;358(9294):1665-7. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06709-5.</p> <p>Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D &amp; Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. Ultrasound in Obstetrics &amp; Gynecology 33, 259-264 (2009). doi: 10.1002/uog.6318.</p>	
	starker Konsens (12/12)	

## Trikuspidalklappenblutfluss

Eine Trikuspidalklappenregurgitation liegt bei etwa einem Drittel bis der Hälfte der betroffenen Feten mit Trisomie 21, 18 und 13 vor.<sup>113</sup> Die Falsch-Positivrate liegt bei 1%.

5.6	Empfehlung Messregeln für den <b>Trikuspidalklappenfluss</b> (FMF London)	2003
Empfehlungsgrad: <b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11-13<sup>+6</sup> SSW.</li> <li>• Bildvergrößerung so, dass der fetale Thorax nahezu den gesamten Bildschirm einnimmt.</li> <li>• Ein apikaler Vierkammerblick sollte gewonnen werden.</li> <li>• Das gepulste Doppler sample volume (2.0-3.0mm) sollte über die Trikuspidalklappe positioniert werden, so dass die Flussrichtung &lt;30° zum Kammerseptum beträgt.</li> <li>• Die Diagnose Trikuspidalinsuffizienz wird gestellt, wenn der Rückwärtsfluss <b>&gt;60cm/s</b> beträgt und mindestens während der <b>halben Diastole</b> beobachtet wird, da der Fluss in Aorta und Pulmonalis zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft maximal 50cm/s beträgt.</li> <li>• Die sweep-speed sollte 2-3cm/s betragen, so dass die Wellenformen gut untersuchbar sind.</li> <li>• Da die Trikuspidalklappe in einem oder mehr der drei Segel insuffizient sein kann, sollte das sample volume dreimal über der Klappe platziert werden, in dem Versuch die gesamte Klappe zu untersuchen.</li> </ul>	
Evidenzgrad: <b>1b</b>	<p>Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. Heart. 2003 Sep;89(9):1071-3. doi: 10.1136/heart.89.9.1071.</p> <p>Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. 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 Jan;33(1):18-22. doi: 10.1002/uog.6264.</p>	
	<b>starker Konsens (12/12)</b>	

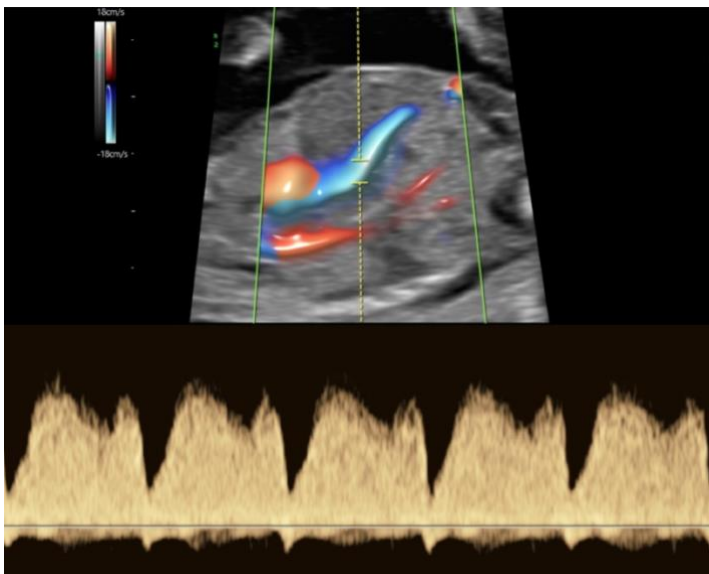


**Abbildung 5.5** Trikuspidalklappen Blutfluss.

## Duktus venosus Blutfluss

Ein reverse flow im Duktus venosus (reverse A-Welle) liegt bei etwa der Hälfte bis zwei Drittel der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13 vor. Die Falsch-Positivrate liegt bei etwa 3 %.<sup>85</sup>

5.7	Empfehlung Messregeln für den <b>Duktus venosus Blutfluss</b> (FMF London)	1998
Empfehlungsgrad: <b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 11-13<sup>+6</sup> SSW.</li><li>• Die Untersuchung soll bei ruhig liegendem Feten erfolgen.</li><li>• Bildvergrößerung so, dass der fetale Thorax &amp; Abdomen den gesamten Bildschirm einnimmt.</li><li>• Es soll eine parallel leicht nach rechts verschobene ventrale median Sagittale Ebene des fetalen Rumpfes eingestellt werden, im Farbdoppler sollen Nabelvene, Duktus venosus und Herz dargestellt werden.</li><li>• Das gepulste Doppler sample volume sollte eng sein (0.5-1.0mm), um eine Kontamination durch angrenzende Venen zu vermeiden, es sollte in der Gegend des gelblichen Aliasing platziert werden.</li><li>• Der Insonationswinkel soll &lt;30° sein.</li><li>• Der Wandfilter soll bei niedriger Frequenz (50-70 Hz) eingestellt werden, so dass die Welle nicht verdeckt wird.</li><li>• Die sweep speed soll hoch eingestellt werden (2-3cm/s), Wellenformen auseinandergezogen, zur leichteren Untersuchbarkeit der A-Welle.</li><li>• Sind diese Kriterien erfüllt, kann die A-Welle qualitativ untersucht werden: positiver, fehlender oder reverser Fluss.</li><li>• Der Duktus venosus PIV kann – nach manuellem tracing der Wellenform – durch das Ultraschallgerät gemessen werden.</li></ul>	
Evidenzgrad: <b>1b</b>	<p>Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 1998 Dec;12(6):380-4. doi: 10.1046/j.1469-0705.1998.12060380.x.</p> <p>Maiz N, Kagan KO, Milovanovic Z, Celik E, Nicolaides KH. Learning curve for Doppler assessment of ductus venosus flow at 11+0 to 13+6 weeks' gestation. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2008 May;31(5):503-6. doi: 10.1002/uog.5282.</p>	
	starker Konsens (12/12)	



**Abbildung 5.6** Duktus venosus Blutfluss.

Kritisch anzumerken ist, dass bis auf den Pulsatility Index for veins, die zusätzlichen Marker dichotome Variablen darstellen, die das Risiko stark in beide Richtungen beeinflussen können.

Insofern ist ihre Anwendung auf ausgewählte Fälle zu reduzieren und die Validität der Befunde sollte durch eine gute Expertise bei der Beurteilung gewährleistet sein.

Die zusätzlichen Ultraschallparameter sollen, so wie die Nackentransparenz, qualitätsgesichert eingesetzt werden.

Die Anwendung des Trikuspidalklappenblutflusses und Duktus venosus Blutflusses für das indirekte Screening auf Herzfehler wird an anderer Stelle beleuchtet (Kapitel 4.6).

Der sinnvolle Einsatz der Parameter in Screening auf Chromosomenstörungen wird im weiteren Verlauf diskutiert.

### Serummarker

Ein weiterer Eckpfeiler des kombinierten ETS stellt die Bestimmung des freien beta-hCGs (humanes Choriongonadotropin) und des PAPP-As (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A) im mütterlichen Blut dar. Die Messung erfolgt entweder am Tag der Ultraschalluntersuchung oder bereits vorab.

Die Messwerte können nicht als Absolutwerte verwendet werden, sondern müssen an die Charakteristika jeder einzelnen Patientin angepasst werden. Insbesondere das mütterliche Gewicht, die Ethnizität, die Konzeptionsart, der Raucherstatus, die Parität und die Chorionizität bei Mehrlingen sind von Bedeutung.<sup>134–136</sup>

5.8	Empfehlung	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die mütterlichen Serummarker freies beta-hCG und PAPP-A <i>sollen</i> an das mütterliche Gewicht, die Ethnizität, die Konzeptionsart, den Raucherstatus, die Parität und die Chorionizität bei Mehrlingen angepasst eingesetzt werden.	
Evidenzgrad <b>2b</b>	Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2008 May;31(5):493-502. doi: 10.1002/uog.5332.  Kagan KO, Frisova V, Nicolaides KH, Spencer K. Dose dependency between cigarette consumption and reduced maternal serum PAPP-A levels at 11-13+6 weeks of gestation. <i>Prenat Diagn.</i> 2007 Sep;27(9):849-53. doi: 10.1002/pd.1793.  Madsen HN, Ball S, Wright D, Tørring N, Petersen OB, Nicolaides KH, Spencer K. A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2011 Jan;37(1):38-47. doi: 10.1002/uog.8845. PMID: 20878678.	
	<b>starker Konsens (12/12)</b>	

Die

Werte werden meist in MoM- (Multiples of Median) oder DoE-Werte (Degree of Extremeness) umgerechnet, so dass sie unabhängig von den Einflussfaktoren beurteilt werden können.<sup>137,138</sup>

Beim MoM-Verfahren wird der beobachtete Wert durch den erwarteten Wert euploider Feten dividiert, sodass der MoM-Wert bei 1,0 liegt, wenn der beobachtete Wert und der erwartete Wert übereinstimmen. Im Gegensatz dazu liegt beim DoE-System dieser Wert bei 0,0. Beim MoM-System ist die 5. und 95. Perzentile der MoM-Werte Verteilung keinem festen Wert zugeordnet, im DoE-System liegen diese Werte bei -1,0 und 1,0. Eine direkte Umrechnung vom MoM- in DoE-Werte ist nicht möglich. Die Verwendung von MoMs ist international weit verbreitet.

Über die beiden aufgeführten Serummarker hinaus wurden weitere Serumparameter wie z.B. PLGF zur Risikoberechnung für die klassischen Trisomien untersucht. Diese Parameter haben sich jedoch nicht als additive Parameter des kombinierten ETS auf Chromosomenstörungen bewährt.<sup>139–141</sup>

<b>5.9</b>	<b>Empfehlung</b>	
<b>Empfehlungsgrad B</b>	Für die Risikoberechnung im kombinierten ETS <i>sollten</i> nicht mehr als die beiden Biomarker (free beta hCG und PAPP-A) verwendet werden, da dies die Prädiktion nicht erhöht.	
<b>Evidenzgrad 2A</b>	Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 30;2015(11):CD011975. doi: 10.1002/14651858.CD011975	
	<b>starker Konsens (12/12)</b>	

Bei einer fetalen Trisomie 21 liegt das freie beta-HCG und das PAPP-A im Mittel bei 2.0 und 0.5 MoM. Bei einer Trisomie 18 liegen die Werte bei jeweils 0.2 MoM und bei einer Trisomie 13 bei 0.5 und 0.3 MoM.<sup>109,115</sup>

**Tabelle 5.4** Verteilung von Nackentransparenz und Ersttrimester Serumbiochemie und Trisomien 21, 18 und 13.<sup>115</sup>

	<b>Euploid</b>	<b>Trisomie 21</b>	<b>Trisomie 18</b>	<b>Trisomie 13</b>
Nackentransparenz (mm) median	1.2-2.5	3.4	5.5	4.0
Nackentransparenz >95.Perzentile	5%	71.8%	74.8%	72%
freies beta hCG (MoM) Median	1.0	2.0	0.2	0.5
PAPP-A (MoM) Median	1.0	0.5	0.2	0.3

In den DEGUM-Empfehlungen ist aufgeführt, dass bei einer Unterschreitung eines unteren Schwellenwertes von 0.2 MoM (PAPP-A oder freies beta-hCG) oder bei Überschreiten von 5.0 MoM (nur beta-hCG) eine diagnostische Punktion empfohlen werden sollte. Gleichzeitig sollte für diese Gruppe auch eine Mikroarray-Analyse erwogen werden.<sup>128</sup> Grundlage für diese Empfehlung sind Studien aus Dänemark, in denen das Risiko für andere Chromosomenstörungen (nicht Trisomie 21, 18 und 13) bei starken Abweichungen bei den Serumwerten beurteilt wurde.<sup>142,143</sup> Petersen et al. untersuchten dabei fast 200.000 Schwangerschaften, 1.122 Feten hatten eine Chromosomenstörungen, 262 (23.4%) dieser Fälle wären durch ein alleiniges NIPT-Screening nicht erkannt worden.<sup>143</sup> Hieraus wird ersichtlich, dass insbesondere die sehr niedrigen Serumwerte auf andere Chromosomenstörungen hinweisen können, 0.5% und 0.1% der Schwangerschaften hatten einen PAPP-A-Wert bzw. beta-hCG-Wert unter 0.2 MoM. In den beiden Gruppen fanden sich 21.4% bzw. 56.6% Chromosomenstörungen. In der Gruppe der niedrigen PAPP-A-Werte waren 23.5% atypische Befunde zu finden und in der beta-hCG-Gruppe 37.2%.

Wijngaard et al. verwiesen ebenfalls auf die Bedeutung der Serumwerte.<sup>144</sup> Die Arbeit umfasste 877 Schwangerschaften, die mithilfe einer Micro-Array-Analyse untersucht wurden und bei denen die Ergebnisse des kombinierten ETS vorlagen. Das Risiko stieg um das 2.6 bzw. 2.2-fache bei beta-hCG-Werten unter 0.37 MoM bzw. einer NT über 3,5mm.

5.10	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Werten für <b>PAPP-A</b> und/oder <b>freies beta-hCG &lt;0,2 MoM</b> oder einem <b>beta-hCG &gt;5,0 MoM</b> soll eine diagnostische Punktion inklusive einer molekulargenetischen Analyse empfohlen werden.
Evidenzgrad <b>1b</b>	Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group; Danish Clinical Genetics Study Group. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Mar;43(3):265-71. doi: 10.1002/uog.13270.  Wijngaard R, Casals E, Mercadé I, Laguna J, Madrigal I, Badenas C, Borrell A, Rodriguez-Revilla L. Significance of Low Maternal Serum B-hCG Levels in the Assessment of the Risk of Atypical Chromosomal Abnormalities. Fetal Diagn Ther. 2021;48(11-12):849-856. doi: 10.1159/000521345.  Kozłowski P, Burkhardt T, Gembruch U, Gonser M, Kähler C, Kagan KO, von Kaisenberg C, Klaritsch P, Merz E, Steiner H, Tercanli S, Vetter K, Schramm T. 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 Apr;40(2):176-193. English, German. doi: 10.1055/a-0631-8898.
	starker Konsens (12/12)

### Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13

Die Testgüte des kombinierten ETS wurde in zahlreichen Studien und Meta-Analysen untersucht. In der Cochrane-Auswertung von Alldred et al. gingen 126 Studien und 1,6 Millionen Schwangerschaften ein. Bei 8454 Feten lag eine Trisomie 21 vor. Dabei wurden unterschiedliche Kombinationen aus mütterlichem Altersrisiko, Ultraschall- und Serummarker beurteilt. Die breiteste Evidenz lag dabei für das kombinierte ETS vor. Die Detektionsrate für Trisomie 21 lag bei 87% bei einer Falsch-Positivrate von 5%.<sup>126</sup>

In der multizentrischen NEXT-Studie von Norton et al. wurde die zellfreie DNA-Analyse mit dem kombinierten ETS als Kontrollgruppe verglichen. Involviert wurden 15,841 Schwangerschaften und 38 Feten mit Trisomie 21. Die Detektionsrate lag in dieser Studie bei 78,9% bei einer Falsch-Positivrate von 5,4%.<sup>145</sup> Ähnliche Ergebnisse wurden in einer deutschen Studie von Lüthgens et al. beobachtet.<sup>121</sup> In diese Studie gingen 38.751 normale Schwangerschaften und 109 Feten mit Trisomie 21 ein. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Expertise und der kontinuierlichen Qualitätssicherung.<sup>118,119</sup>

5.11	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Kombination aus dem mütterlichen Altersrisiko, dem Gestationsalter, der Nackentransparenz und den Serummarkern freies beta-hCG und PAPP-A (kombiniertes ETS) weist im Screening auf Trisomie 21 in der Allgemeinbevölkerung ohne zellfreie DNA-Analyse die <b>höchste Testgüte</b> auf und <i>sollte</i> daher das <b>Konzept der ersten Wahl</b> sein.
Evidenzgrad <b>2a</b>	Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 15;3(3):CD012599. doi: 10.1002/14651858.CD012599
	starker Konsens (12/12)

Im Screening auf Trisomie 18 und 13 liegt die Detektionsrate des kombinierten ETS bei etwa 95% bei nur minimaler Erhöhung der Falsch-Positivrate.<sup>115,146</sup> Hier ist zu berücksichtigen, dass die meisten betroffenen Feten bereits durch die Trisomie 21-Algorithmus erkannt werden. Daher kommt den eigentlichen Algorithmen auf Trisomie 18 und 13 eine geringere Bedeutung zu, so dass die Falsch-Positivrate auf etwa 1/10 der anstrebenen Falsch-Positivrate des Screening-Algorithmus auf Trisomie 21 beschränkt werden kann.

<b>5.12</b>	<b>Empfehlung</b>	
<b>Empfehlungsgrad B</b>	Das kombinierten ETS <i>sollte</i> nach Aufklärung & Beratung (GenDG) auch das Risiko für Trisomie 18 und 13 berechnen. Die Detektionsrate liegt bei etwa 95%. Die gesamte FPR wird dabei nur minimal um 0,1% erhöht.	
<b>Evidenzgrad 1b</b>	Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. Hum Reprod. 2008 Sep;23(9):1968-75. doi:10.1093/humrep/den224  Kagan KO, Wright D, Maiz N, Pandeva I, Nicolaides KH. Screening for trisomy 18 by maternal age, fetal nuchal translucency, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Sep;32(4):488-92. doi: 10.1002/uog.6123.	
	<b>starker Konsens (12/12)</b>	

Zu

berücksichtigen ist auch, dass die meisten Feten mit Trisomie 18 und 13 Fehlbildungen aufweisen, die bereits im ersten Trimenon erkannt werden können. Diese sollten dazu führen, dass im Falle des Nachweises von strukturellen Fehlbildungen anstelle eines Screenings auf Trisomie 21 eine diagnostische Punktion diskutiert wird.<sup>147</sup>

Die größte Einzel-Studie wurde von Santorum et al. durchgeführt. Die Autoren untersuchten die Testgüte des kombinierten ETS im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 bei annähernd 110.000 Schwangerschaften. Die Detektions- und Falsch-Positivraten sind in Tabelle 5.5 angegeben.<sup>109</sup> Tabelle 5.6 gibt die Detektions- und Falsch-Positivrate für bestimmte Schwellenwerte im Screening auf Trisomie 21 mittels kombiniertem ETS an,<sup>109</sup>

**Tabelle 5.5** Testgüte des Ersttrimester-Screenings.<sup>109</sup>

<b>Karyotyp</b>	<b>Screen-positiv-Rate (%)</b>
Normal (n=108.112)	4.6
Trisomie 21 (n=432)	92.1
Trisomie 18 (n=166)	96.4
Trisomie 13 (n=56)	92.9

**Tabelle 5.6** Detektions- und Falsch-Positivrate für unterschiedliche Schwellenwerte im Screening auf Trisomie 21 mittels kombiniertem ETS.<sup>109</sup>

<b>Schwellenwerte</b>	<b>Detektionsrate (%)</b>	<b>Falsch-Positivrate (%)</b>
1:2	51	0,14
1:10	73	0,67
1:50	86	2,32
1:100	90	3,90
1:150	92	5,25
1:300	96	8,62
1:1000	98	19,26

In der Regel wird ein Schwellenwert von 1:100 verwendet, um das Risikokollektiv zu definieren.<sup>128</sup>

Vogel et al. untersuchten, welche Aussagekraft das berechnete, kombinierte ETS-Risiko für chromosomale Veränderungen über die Trisomie 21, 13 und 18 hinaus hat. Zwischen einem Risiko von 1:50 und 1:100 fanden sich 2.7% auffällige Befunde, die nur mittels Micro-Array-Analyse identifiziert wurden.<sup>148</sup>

In einem großen Datensatz von mehr als 100.000 Ersttrimester-Screening-Untersuchungen suchten Lindquist et al. nach Markern für andere Chromosomenanomalien.<sup>149</sup> Etwa ein Viertel aller Chromosomenanomalien wurde als atypisch eingestuft, die Gesamtprävalenz dieser Anomalien betrug 0.1%. Die Prävalenz stieg auf 4.6 % in der Gruppe mit einem kombinierten Risiko von 1:10 oder mehr. Die Autoren betonten auch die Bedeutung der Serumwerte und hoben auf den Cut-off von 0.2 MoM ab.

Daher sollte bei Feten mit einer erhöhten Nackentransparenz über 3.0 bzw. 3.5mm, abnormen Serumwerten (PAPP-A und beta-hCG <0.2 MoM, beta-hCG>5.0 MoM) oder einem kombinierten ETS-Risiko >1:10 eine invasive Abklärung empfohlen werden und die konsekutive genetische Analyse entsprechend angepasst werden.<sup>128</sup>

## **2-Stufen-Screening mit Nasenbein, Trikuspidalklappen oder Ductus venosus-Fluss bei intermediärem Risiko**

In den oben angegebenen Studien zur Diagnostik von Trisomien wurde das Risiko nur anhand des kombinierten ETS bestimmt. Die zusätzlichen Ultraschall-Marker Nasenbein, Ductus venosus- und Trikuspidalklappenblutfluss können zur Risiko-Stratifizierung im Rahmen eines 2-Stufen-Modells beitragen. Dabei wird das Risiko zunächst mittels kombiniertem ETS berechnet. Bei einem erhöhten Risiko oberhalb eines oberen Schwellenwerts gilt die Schwangerschaft als screen-positiv. Bei einem Risiko unterhalb eines unteren Schwellenwerts als screen-negativ. Bei einem intermediären Risiko erfolgt die Untersuchung eines der zusätzlichen Ultraschallmarker. Bei einem auffälligen Ergebnis wird die Schwangerschaft wieder als screen-positiv gewertet ansonsten als screen-negativ. Typische Risiko-Schwellenwerte für diesen Ansatz sind 1:50 und 1:1000.

Mithilfe des 2-Stufen-Modells lässt sich die Detektionsrate für Trisomie 21 auf etwa 95% steigern, bei gleichzeitiger Halbierung der Falsch-Positivrate. Die entsprechenden Studien basierten auf 19.614 Schwangerschaften und 122 Feten mit Trisomie 21.<sup>111–113</sup> Ansätze, die die NT-Messung und die zusätzlichen Ultraschall-Marker verwenden und dabei die Serumbiochemie nicht berücksichtigen, sind als Screening-Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung ungeeignet.<sup>110,150</sup>



5.13	Empfehlung
<b>Empfehlungsgrad B</b>	<p>Wenn bei der Risikoberechnung nach kombiniertem ETS ein intermediäres Risiko zwischen 1:50 und 1:1000 ermittelt wird, <i>sollten</i> ergänzende Untersuchungen angeboten werden. Dies schließt entweder die Untersuchung des <b>Nasenbeins</b>, des <b>Ductus venosus</b> Flusses oder des <b>Trikuspidalklappenflusses</b> oder die <b>cfDNA</b> Analyse ein.</p> <p>Der zweistufige Ansatz mit der <b>cfDNA</b>-Analyse bei Feten mit intermediärem Risiko hat eine etwas höhere Detektionsrate und eine erheblich niedrigere Falsch-Positiv-Rate, als die <b>zusätzlichen Ultraschallmarker</b>.</p>
<b>Evidenzgrad 2b</b>	<p>Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2009 Jul;34(1):14-8. doi: 10.1002/uog.6412.</p> <p>Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2009 Mar;33(3):259-64. doi: 10.1002/uog.6318.</p> <p>Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2009 Jan;33(1):18-22. doi: 10.1002/uog.6264.</p> <p>Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2009 May;33(5):512-7. doi: 10.1002/uog.6330.</p> <p>Kagan KO, Sroka F, Sonek J, Abele H, Lüthgens K, Schmid M, Wagner P, Brucker S, Wallwiener D, Hoopmann M. First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2018 Apr;51(4):437-444. doi: 10.1002/uog.18905.</p> <p>Kagan KO, Maier V, Sonek J, Abele H, Lüthgens K, Schmid M, Wagner P, Hoopmann M. False-Positive Rate in First-Trimester Screening Based on Ultrasound and Cell-Free DNA versus First-Trimester Combined Screening with Additional Ultrasound Markers. <i>Fetal Diagn Ther.</i> 2019;45(5):317-324. doi: 10.1159/000489121.</p> <p>Prodan NC, Wiechers C, Geipel A, Walter A, Siegmann HJ, Kozłowski P, Hoopmann M, Kagan KO. Universal Cell Free DNA or Contingent Screening for Trisomy 21: Does It Make a Difference? A Comparative Study with Real Data. <i>Fetal Diagn Ther.</i> 2022;49(3):85-94. doi: 10.1159/000523738.</p>
	<b>starker Konsens (12/12)</b>

## 5.6 Zellfreie DNA Analyse (cfDNA)

Bei dieser Methode wird die zellfreie DNA im mütterlichen Blut auf Chromosomenstörungen hin untersucht. Die freien DNA-Fragmente sind zu etwa 80% der Schwangeren zuzuordnen und zu etwa 20% der Schwangerschaft bzw. der Plazenta.<sup>144,151</sup>

Sollte die Menge an cfDNA, die einem Chromosom bzw. einem Chromosomenabschnitt zugeordnet werden kann, den Erwartungswert überschreiten, und sollte die Schwangere diese Auffälligkeit nicht aufweisen, dann muss davon ausgegangen werden, dass die Schwangerschaft für die Erhöhung der DNA-Menge verantwortlich ist.

Es gibt verschiedene Analysemethoden (massive parallel sequencing, targeted sequencing, SNP-basiertes Verfahren), deren Beschreibung den Rahmen der Leitlinie überschreitet. Die Testgüte der unterschiedlichen Ansätze ist aber ähnlich.<sup>152</sup>

### Fetale Fraktion

Voraussetzung für eine Beurteilung des Trisomie-Risikos ist, dass sich ausreichend zellfreie DNA im mütterlichen Blut befindet, die der Schwangerschaft zugeordnet werden kann. Der Anteil wird als fetale Fraktion (FF) bezeichnet und sollte in der Regel über 4% liegen, kann jedoch bei unterschiedlichen Testanbietern variieren.

<b>5.14</b>	<b>Empfehlung</b>	
<b>Empfehlungsgrad C</b>	Die erfolgreiche Durchführung von NIPT ist von der Menge der fetalen Fraktion in der cfDNA abhängig. Bei der cfDNA-Analyse <i>sollte</i> daher auf die fetale Fraktion als Qualitätsparameter geachtet werden. Ein häufiger cut off ist 4%, die Mindestgrenze <i>soll</i> vom Labor angegeben werden.	
<b>Evidenzgrad 2c</b>	Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. Prenat Diagn. 2013 Jul;33(7):667-74. doi: 10.1002/pd.4126.	
	starker Konsens (12/12)	

Canick et al. demonstrierten, dass mit der Abnahme der FF die Diskriminierungsfähigkeit der cfDNA-Analyse zwischen euploiden und aneuploiden Feten abnimmt.<sup>153,154</sup> Daher ist die FF auch als Qualitätskriterium bei der Beurteilung einer cfDNA-Analyse zu betrachten. Mit Abnahme der FF, sinkt die Detektionsrate der Methode.<sup>155</sup>

Die FF ist von zahlreichen maternalen und schwangerschaftsspezifischen Faktoren abhängig.<sup>156</sup>

**Tabelle 5.7** Detektions Einflussfaktoren auf die Fetale Fraktion.<sup>156</sup>

<b>Einflussfaktoren auf die FF</b>	<b>Auswirkung auf die FF</b>
- <i>Feto-plazentare</i> Einflussfaktoren	
Zunehmendes Gestationsalter	Zunahme
Zunehmende Scheitel-Steiß-Länge	Zunahme
Mosaik	Abnahme
Aneuploidie	Unterschiedlich
Triploidie (digynisch)	Abnahme
Mehrlingsschwangerschaft	totale FF steigt, FF pro Fet sinkt
- <i>Maternale</i> Faktoren	
Zunehmendes mütterliches Gewicht	Abnahme
Autoimmunerkrankung	Abnahme
Heparin	Wahrscheinlich Abnahme
Zunehmende PAPP-A-Konzentration	Zunahme
Zunehmende beta-hCG-Konzentration	Zunahme
Ethnizität	Unterschiedlich
Künstliche Befruchtung	Abnahme
Zunehmende Parität	Abnahme
Zunehmendes mütterliches Alter	Abnahme

Die größte Bedeutung kommt dem mütterlichen Gewicht zu.<sup>157–159</sup> Pro Kilogramm mütterliches Körpergewicht erhöhte sich die Testausfallrate in der Studie von Geleva et al. um 4,9%.<sup>158</sup> In der Studie von Ashoor et al. lag die mittlere FF bei einem mütterlichen Gewicht von 60kg bei 11,7% und sank auf 3,9% bei einem Gewicht von 160kg.<sup>159</sup>

Mit zunehmendem Gestationsalter ist zwischen 10 und 20 SSW pro Woche mit einer leichten Zunahme der FF um etwa 0,1% zu rechnen.<sup>156</sup>

Einen negativen Einfluss auf die Höhe der FF haben manche Chromosomenstörungen, insbesondere die Trisomie 18 und 13 sowie die Triploidie.<sup>156</sup>

Wenn die FF unter 4% liegt, ist eine Auswertung nicht möglich. Dies wird bei etwa 1-5% der Analysen beobachtet. Bei Patientinnen mit 100, 110 bzw 160kg Körpergewicht liegt die Ausfallrate bei 7%, 11% bzw. 50%.<sup>158</sup>

Die Testversagerquote kann durch eine Wiederholung der Blutabnahme gesenkt werden. Die erneute Blutabnahme sollte frühestens 2 Wochen nach der ersten Analyse erfolgen. In der Studie von Revello et al. an 308 Testversagern, war bei 63% der Fälle mit der zweiten Blutabnahme eine Auswertung möglich.<sup>157</sup>

5.15	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei einer <b>Fetal Fraction</b> unterhalb des <b>Test-spezifischen Grenzwertes</b> bleibt die cfDNA-Analyse ergebnislos. Dieser liegt in der Regel bei etwa <b>4%</b> . Eine Wiederholung der Untersuchung <i>sollte</i> nach einem Zeitintervall von etwa 2 Wochen erfolgen. Die Wiederholung führt in etwa 60% der Fälle zu einem Ergebnis.
Evidenzgrad <b>2b</b>	Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2016 Jun;47(6):698-704. doi: 10.1002/uog.15851.
	starker Konsens (12/12)

Es sollte aber auch berücksichtigt werden, dass Chromosomenstörungen zu einem Testversagen führen können, da die FF in Abhängigkeit von der Chromosomenstörung sinkt. Dies gilt insbesondere bei wiederholt nicht auswertbaren Untersuchungen. So lag der Anteil der nicht-auswertbaren Analysen bei Trisomie 18 und 13 Schwangerschaften bei 8.0% bzw. 6.3%. Die mittlere FF lag hier bei 8.6% bzw. 7.0%. Bei Feten mit Trisomie 21 lag der Anteil nicht auswertbarer Untersuchungen im Bereich der euploiden Schwangerschaften (1.9%).<sup>157</sup> Die mittlere FF lag bei 10,7%. Bei Feten mit einer digynen Triploidie wurde eine FF von nur 2,8% beobachtet, während diese bei diandrischen Triploidien bei 23,4% lag.<sup>160</sup>

5.16	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei wiederholt <b>nicht auswertbaren</b> cfDNA-Tests besteht ein erhöhtes Risiko für Chromosomenstörungen, insbesondere für Trisomie 18, 13 und Triploidie.  Als weiterführende Abklärungsmaßnahmen <i>sollte</i> eine diagnostische Punktion oder alternativ eine erneute sonographische Risikoevaluation (kombiniertes ETS) durch einen erfahrenen Pränatalmediziner erfolgen.
Evidenzgrad <b>2b</b>	Nicolaides KH, Syngelaki A, del Mar Gil M, Quezada MS, Zinevich Y. Prenatal detection of fetal triploidy from cell-free DNA testing in maternal blood. <i>Fetal Diagn Ther.</i> 2014;35(3):212-7. doi: 10.1159/000355655.  Bardi F, Bet BB, Pajkrt E, Linskens IH, Bekker MN, Sistermans EA, Bilardo CM, Elvan-Taşpınar A. Additional value of advanced ultrasonography in pregnancies with two inconclusive cell-free DNA draws. <i>Prenat Diagn.</i> 2022 Oct;42(11):1358-1367. doi: 10.1002/pd.6238.
	starker Konsens (12/12)

Daher gelten wiederholt nicht auswertbare cfDNA-Tests Hinweiszeichen für eine Chromosomenstörung, so dass ein Abklärungsbedarf besteht. Zu berücksichtigen ist dabei, dass Feten mit Trisomie 18 und 13 sowie einer Triploidie in der Regel Fehlbildungen aufweisen. Sollte die Ultraschalluntersuchung in diesen Fällen unauffällig sein, reduziert sich das Risiko für die entsprechenden Chromosomenstörungen wieder. Somit kommt dieser Ultraschall-Untersuchung besondere Bedeutung zu.<sup>161</sup>

Ein alternativer Ansatz zur Lösung stellt der sogenannte *Reflex-Test* dar. Dieser geht davon aus, dass vor der Blutabnahme für die cfDNA-Analyse die Messung der Nackentransparenz erfolgt. Im Rahmen der Blutabnahme für die cfDNA-Analyse wird gleichzeitig ein Serumröhrchen abgenommen, welches aber nur eingefroren und nicht ausgewertet wird. Bei

wiederholtem Testversagen könnte das Serumröhrchen aufgetaut und das freie beta-hCG sowie PAPP-A gemessen werden. Mit den Werten könnte so das kombinierte ETS-Risiko alternativ bzw. als Ersatz für die cfDNA-Analyse nachberechnet werden.<sup>162</sup>

Bei nicht auswertbaren cfDNA-Tests sollte auch das erhöhte Risiko für Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft und für Malignome bedacht werden.<sup>156,163</sup>

### Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13

Die Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 mittels cfDNA-Analyse wurde ausgiebig analysiert. Es sind zahlreiche Meta-Analysen vorhanden, die hier vorrangig Erwähnung finden werden.

In eine 2017 veröffentlichte Cochrane-Analyse gingen 65 Studien mit 86.139 Schwangerschaften und 3.141 aneuploiden Feten ein. In der Allgemeinbevölkerung lag die Detektionsrate für die Trisomie 21, 18 und 13 bei 99.2%, 90.9% und 65.1% bei einer Falsch-Positivrate von kleiner als 0,1%.<sup>164</sup> In der Meta-Analyse von Gil et al. 2017 wurden 35 Studien mit 223.932 euploiden Schwangerschaften und 1.963 Fälle mit Trisomie 21 ausgewertet.<sup>165</sup> Die Detektionsraten für die 3 Trisomien lagen bei 99.7%, 97.9% und 99.0% bei Falsch-Positivraten von jeweils 0.04%.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) berichtete 2017 in einer eigenen Meta-Analyse von einer Detektionsrate für Trisomie 21 von 99.1% bei einer Falsch-Positivrate von 0.05%.<sup>166</sup> Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Datenlage für das Screening auf Trisomie 18 und 13 noch nicht robust genug für eine klinische Anwendung ist.

Demko et al. veröffentlichten 2022 in einer Meta-Analyse die aktuelle Datenlage und differenzierte nach prospektiven (n=24) und retrospektiven (n=22) Studien. In den prospektiven Validierungsstudien, die auf bivariaten Modellen basierten, lagen die Detektionsraten bei 98.0%, 92.8% und 93.2% für Falsch-Positivraten von 0.09%, 0.09% und 0.08%.<sup>152</sup>

Das American College of Medical Genetics and Genomics führte kürzlich einen systematischen Review durch, der 2022 veröffentlicht wurde. In die Auswertung gingen 78 Studien ein.<sup>167</sup> Tabelle 5.8 fasst die Ergebnisse zusammen.

**Tabelle 5.8** Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 mittels cfDNA-Analyse.<sup>167</sup>

	<b>Trisomie 21</b>	<b>Trisomie 18</b>	<b>Trisomie 13</b>
Detektionsrate % (95% CI)	98.8 (97.8-99.3)	98.8 (95.4-99.7)	100 (0-100)
Falsch-Positivrate % (95% CI)	0.04 (0.02-0.08)	0.07 (0.03-0.17)	0.04 (0.02-0.08)
PPV % (95% CI)	91.8 (88.4-94.2)	65.8 (45.3-81.7)	37.2 (26.1-49.9)
NPV % (95% CI)	100 (99.99-100)	100 (100-100)	100 (100-100)

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen ableiten, dass die cfDNA-Analyse eine sehr hohe Testgüte aufweist und das Verfahren für Trisomie 21 besser als für Trisomie 18 und 13 funktioniert.

5.1	Statement	2022
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die cfDNA-Analyse zeichnet sich, unabhängig von der verwendeten Technologie, durch eine <b>Detektionsrate</b> für Trisomie 21 von etwa <b>99%</b> und einer <b>Falsch-Positivrate</b> von etwa <b>0,1%</b> aus. Die Detektionsraten für Trisomie 18 und 13 sind etwas niedriger.	
Evidenzgrad <b>2a</b>	Rose NC, Barrie ES, Malinowski J, Jenkins GP, McClain MR, LaGrave D, Leung ML; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Systematic evidence-based review: The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies. Genet Med. 2022 Jul;24(7):1379-1391. doi: 10.1016/j.gim.2022.03.019. Erratum in: Genet Med. 2022 Sep;24(9):1992.	
	<b>starker Konsens (12/12)</b>	

Ogleich die Sensitivität und Spezifität nahe 100% liegen, ist NIPT ein Screening Test und ist per Definition keine diagnostische Untersuchung.<sup>168,169</sup> Dies wird aus den positiven Vorhersagewerten aus Tabelle 5.8 ersichtlich. Diese sind zudem abhängig vom Alter der Patientin und den sonographischen Vorbefunden.

5.17	Empfehlung	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Trotz hoher <b>Detektionsraten</b> und niedriger <b>Falsch-Positiv-Raten</b> soll NIPT als Screening-Test, nicht als diagnostisches Verfahren der Trisomie-Detektion betrachtet werden. Vor einem <b>Schwangerschaftsabbruch</b> soll ein positiver Test durch eine invasive Diagnostik abgeklärt werden.	
Evidenzgrad <b>2a</b>	Rose NC, Barrie ES, Malinowski J, Jenkins GP, McClain MR, LaGrave D, Leung ML; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Systematic evidence-based review: The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies. Genet Med. 2022 Jul;24(7):1379-1391. doi: 10.1016/j.gim.2022.03.019.  Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Davidson T, Bernabé E, Heibert Arnlin M. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population - a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Jan;96(1):7-18. doi: 10.1111/aogs.13047.  Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, Clarke A, Quenby S, Clarke A. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2016 Jan 18;6(1):e010002. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010002.	
	<b>starker Konsens (12/12)</b>	

Zudem müssen bei der Beurteilung der Gesamttestgüte auch diejenigen Fälle berücksichtigt werden, bei denen die Analyse ergebnislos blieb. Auch in dieser Gruppe befinden sich Trisomie 21-Fälle. Sollten alle nicht auswertbaren Fälle mittels diagnostischer Punktion abgeklärt werden, steigt der Anteil der invasiv abzuklärenden Fälle deutlich auf etwa 1-3% an. Sollte darauf verzichtet werden, läge die Detektionsrate nicht bei 99%.<sup>170</sup>

Dies wird an dem hier aufgezeigten Rechenbeispiel klar:

Prävalenz Trisomie 21 1:500

Euploide Schwangerschaften n=100.000; Trisomie 21 – Fälle: n=200

Testausfallquote 3% in der euploiden und aneuploiden Gruppe (n=3.000 und n=6)

99%ige Detektion aller Trisomie 21-Fälle mit Ergebnis: 192/194 Fälle

0,1%ige Falsch-Positivrate bei allen euploiden Fällen mit Ergebnis: 97/97.000 Fälle

#### 1. Fall:

Invasive Diagnostik bei allen Fällen ohne Ergebnis oder mit einem auffälligen Ergebnis: 192 + 6 + 3.000 + 97 = 3.295 Fälle

**Detektionsrate gesamt: 198 / 200 = 99,0%**

**Häufigkeit Invasive Diagnostik: 3.295 / 100.200 = 3,3%**

**2. Fall:**

Keine weiteren Maßnahmen bei nicht auswertbarer cfDNA-Analyse und invasive Diagnostik bei auffälligem Ergebnis:  $192 + 97 = 289$  Fälle

**Detektionsrate gesamt:**  $192 / 200 = 96,0\%$

**Häufigkeit Invasive Diagnostik:**  $289 / 100.200 = 0,3\%$

**5.7 Sinnvolle Verwendung der verschiedenen Methoden**

Ein sinnvoller Einsatz der unterschiedlichen Screening-Methoden zielt darauf ab, eine hohe Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 zu erreichen und gleichzeitig andere Fehlbildungen und Komplikationen nicht außer Acht zu lassen.

Dazu gehören andere Chromosomenstörungen, strukturelle Fehlbildungen und typische Schwangerschaftskomplikationen wie die Präeklampsie und intrauterine Wachstumsrestriktion.

Gleichzeitig besteht auch die Verpflichtung die Wirtschaftlichkeit der verschiedenen Screening-Ansätze zu berücksichtigen.

Eine alleinige Beschränkung auf eine zellfreie DNA-Analyse im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 würde wohl eine hohe Testgüte im Screening auf diese Zielerkrankungen aufweisen. Die anderen Schwangerschaftskomplikationen würden jedoch außer Acht gelassen werden. Daher werden verschiedene Kombinationen aus Ultraschall und Laboruntersuchung im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 diskutiert.

Grundsätzlich gilt aber entsprechend der derzeitigen Gesetzeslage, dass eine cfDNA-Analyse nach eingehender Aufklärung und genetischen Beratung im Sinne des GenDG indiziert ist „wenn sie geboten ist, um der Schwangeren eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie im Rahmen der ärztlichen Begleitung zu ermöglichen. Ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Trisomie allein reicht für die Anwendung dieses Tests nicht aus.“

Zudem wird aufgeführt: „Ein nichtinvasiver Pränataltest (NIPT) auf die Trisomien 13, 18 und 21 kann zulasten der gesetzlichen Krankenkasse angewendet werden, wenn im Rahmen der ärztlichen Schwangerenbetreuung die Frage entsteht, ob eine fetale Trisomie vorliegen könnte, und die Ungewissheit für die Schwangere eine unzumutbare Belastung darstellt.“

Ein eindeutiger Indikationskatalog ist somit nach den Vorgaben des G-BAs nicht gegeben, vielmehr soll in einem individuellen Gespräch der Bedarf der Patientin ermittelt werden.

Unabhängig von dieser Kernaussage des gemeinsamen Bundesausschusses in den Mutterschaftsrichtlinien, werden zwei unterschiedliche Einsatzoptionen im Rahmen des Ersttrimester-Screenings diskutiert:

**cfDNA-Analyse nach jeder unauffälligen Ultraschalluntersuchung**

Als erster Schritt des Screening-Prozesses erfolgt eine eingehende Ultraschalluntersuchung. Diese zielt sowohl auf die Anatomie als auch auf die typischen Ultraschallmarker für Chromosomenstörungen ab. Sollten Auffälligkeiten zu sehen sein oder sollte die Nackentransparenz über 3.0 bzw. 3.5 mm liegen, ist eine CVS oder Amniozentese indiziert. Bei einer unauffälligen Sonoanatomie erfolgt anstelle der Analyse der Serummarker die cfDNA-Analyse.

Es kann ggf. gleichzeitig eine Rückstellprobe (Serumröhrchen) für das freie beta-hCG und PAPP-A abgenommen und eingefroren werden. Sollte die cfDNA-Analyse nicht auswertbar sein, kann die Rückstellprobe nachbestimmt und das kombinierte ETS-Risiko berechnet werden. In einer randomisierten Studie konnten Kagan et al. die Rate an invasiven Eingriffen im Studienarm auf 0% senken, während die klassische Risikoberechnung mittels kombiniertem ETS zu einer Eingriffsrate von 2,5% führte.<sup>162</sup> Bei 2.1% der Schwangerschaften wurde bereits vor dem

Entscheidungsprozess bezüglich des Screenings aufgrund sonographischer Auffälligkeiten invasiv abgeklärt.

## 2-Stufen-Model.

Dieses basiert auf den gleichen Grundprinzipien wie beim Einsatz der zusätzlichen Ultraschallmarker Nasenbein, Ductus venosus- und Trikuspidalklappenfluss. Jedoch werden statt der Ultraschallmarker die cfDNA-Analyse im intermediären Risikokollektiv eingesetzt. Bei einem auffälligen Ergebnis der cfDNA-Analyse gilt die Schwangerschaft als screen-positiv, ansonsten als screen-negativ. Geeignete Schwellenwerte sind 1:10 und 1:1.000. Prodan et al. konnten in einer retrospektiven Studie an mehr als 2.500 Schwangerschaften, bei denen ein kombiniertes ETS und eine cfDNA-Analyse durchgeführt wurde, zeigen, dass der 2-Stufen-Ansatz zu einer ähnlichen Testgüte führt, als wenn die cfDNA-Analyse bei allen Schwangeren eingesetzt wird. In dem 2-Stufen-Ansatz lag die Detektionsrate für Trisomie 21 bei 98.4% bei einer Falsch-Positivrate von 0.8%.<sup>171</sup>

Miltoft et al. untersuchten einen zweistufigen Ansatz, bei dem zunächst ein kombiniertes ETS bei allen Schwangeren durchgeführt wurde, gefolgt von einer cfDNA-Analyse auf Trisomie 21, 18 und 13 in einem Subkollektiv bei Risiken zwischen 1:100 und 1:1.000<sup>172</sup>. Bei Risiken unter 1:1000 wurde keine weitere Untersuchung durchgeführt, bei Risiken über 1:100 oder bei einer auffälligen cfDNA-Analyse erfolgte die diagnostische Punktion. Dieses als „contingent screening“ bezeichnete Model wurde mit dem klassischen, kombinierten ETS verglichen, bei dem ein einziger Schwellenwert in Höhe von 1:300 verwendet wurde, um das Risikokollektiv für eine diagnostische Punktion zu definieren. Die Studienkohorte bestand aus 6.449 Schwangerschaften, 15 Feten hatten eine Trisomie 21. Alle betroffenen Schwangerschaften wurden in beiden Gruppen durch das Screening erkannt. Die Falsch-Positiv-Raten des 2-Stufen-Models und des kombinierten ETS lagen bei 1,2 % bzw. 3,0%.

Gil et al. verfolgten einen ähnlichen Ansatz. Schwangeren mit einem Risiko zwischen 1:101 und 1:2.500 wurde nach einem kombinierten ETS ein cfDNA-Screening angeboten.<sup>173</sup> Auch in der Hochrisikogruppe konnten die Frauen zwischen einer diagnostischen Punktion und einem cfDNA-Test wählen. Die Studie umfasste 11.692 Schwangerschaften und 47 Fälle mit Trisomie 21. Der Ansatz führte zu einer tatsächlichen Entdeckungsrate von 91.5%, wobei sich nur 38% der Frauen mit einem Risiko über 1:100 für eine diagnostische Punktion aussprachen. In der intermediären Risikogruppe entschieden sich 91.5% der Schwangeren für einen cfDNA-Test. Insgesamt wurde in 2.7% der Fälle eine diagnostische Punktion durchgeführt.

Sanchez-Duran et al. führten als ersten Screening-Test entweder ein kombiniertes ETS oder einen Quadruple-Test im zweiten Trimenon durch.<sup>174</sup> Die Cut-offs für zusätzliche cfDNA-Tests lagen bei 1:10 und 1:1.500. Leider schloss die Studie nur 5 Fälle mit Trisomie 21 ein, die jedoch alle entdeckt wurden. Die falsch-positive Rate betrug 1.3 %.

Kagan et al. verwendete prospektiv ETS-Ergebnisse von fast 87.000 Schwangerschaften, darunter 324 mit Trisomie 21, wobei die Risikoberechnung auf der fetalen NT und dem Ductus venosus Fluss basierte.<sup>175</sup> Es wurde postuliert, dass cfDNA-Tests bei Frauen mit einem Risiko von 1:100 bis 1:2.500 angewendet werden, und dass die Detektions- und Falsch-Positiv-Rate des cfDNA-Screenings 99.0% und 0.08% beträgt. Bei einem solchen Ansatz würde die Detektions- und Falsch-Positivrate 96.0 % bzw. 2.3 % betragen. Wird der obere Schwellenwert auf 1:10 angehoben, bleibt die Entdeckungsrate fast unverändert, aber die Falsch-Positivrate sinkt auf 0.8%. In den oben genannten Studien lag der Anteil der Frauen in der mittleren Risikogruppe, bei denen ein cfDNA-Screening durchgeführt werden sollte, zwischen 11.4 % und 29.9 %.

5.18	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Im Rahmen eines 2-Stufen-Ansatzes <i>kann</i> nach Berechnung des kombinierten ETS-Risikos eine cfDNA-Analyse im intermediären Risikokollektiv erfolgen. Dies führt zu einer Erhöhung der Testgüte im Vergleich zum eigentlichen kombinierten ETS.
Evidenzgrad <b>1b</b>	Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK, Sundberg K, Kjaergaard S, Zingenberg H, Tabor A. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Apr;51(4):470-479. doi: 10.1002/uog.17562.  Prodan NC, Wiechers C, Geipel A, Walter A, Siegmann HJ, Kozlowski P, Hoopmann M, Kagan KO. Universal Cell Free DNA or Contingent Screening for Trisomy 21: Does It Make a Difference? A Comparative Study with Real Data. Fetal Diagn Ther. 2022;49(3):85-94. doi: 10.1159/000523738  Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Jan;47(1):45-52. doi: 10.1002/uog.15783.
	starker Konsens (12/12)

Tabelle 5.8 fasst die relevanten Screening-Optionen zusammen und gibt die Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 an.

**Tabelle 5.9** Screening-Optionen und Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 (modifiziert nach<sup>2</sup>).

Screening-Strategie	Beschreibung	DR / FPR (%) Trisomie 21	DR / FPR (%) Trisomie 18/13
<b>kombiniertes ETS</b>	MA+GA, fetale NT freies $\beta$ -hCG & PAPP-A bei allen Patientinnen cut-off: 1:100 <sup>109</sup>	92 / 4.6 <sup>109</sup>	96.4 und 92.9 <sup>109</sup> (kein Anstieg der FPR)
<b>kombiniertes ETS</b> intermediäres Risiko zusätzliche <u>US-Marker</u> NB, TR, DV	kombiniertes ETS mit NB, oder TR oder DV Risiko 1:50-1:1000	93-96 / 2.5 <sup>111</sup>	Trisomie 18: 91.8 <sup>111</sup> Trisomie 13: 100 <sup>111</sup> (kein Anstieg der FPR)
<b>kombiniertes ETS</b> intermediäres Risiko zusätzliche <u>cfDNA</u> - Analyse	kombiniertes ETS mit cfDNA-Analyse Risiko 1:10-1:1000	98.4 / 0.7 <sup>171</sup>	keine Daten
<b>NT &amp; frühe Fehlbil-</b> <b>dungsdiagnostik</b> zusätzliche <u>cfDNA</u> Analyse	NT & frühe Fehlbildungsdiagnostik gefolgt von cfDNA Analyse CVS bei NT>3.5mm oder Fehlbildungen, sonst cfDNA Testversagen=Reflex Test: (freies $\beta$ -hCG & PAPP-A)	100 / 0.1 + (add. 2.5% FPR wenn NT>3.5mm oder Fehlbildungen) <sup>162</sup>	Trisomie 18: 100% <sup>162</sup> Trisomie 13: 100% <sup>162</sup>

NT=Nackentransparenz

MA= Mütterliches Altersrisiko

GA = Gestationsalter

NB = Nasenbein, TR= Trikuspidalklappenfluss, DV= Ductus venosus Fluss

DR=Detektionsrate, FPR=Falsch-Positiv-Rate



## 5.8 NIPT nicht ohne ETS

Die Vorgaben des G-BAs erlauben die Anwendung der zellfreien DNA-Analyse unabhängig von der Ultraschalluntersuchung, z.B. bei 10 SSW. Auch wenn die zellfreie DNA-Analyse zu diesem frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft technisch möglich ist, birgt die Beschränkung auf die zellfreie DNA-Analyse erhebliche Nachteile:

- In einer australischen, retrospektiven Studie bei 6.207 Schwangerschaften, führte die vorangehende Ultraschalluntersuchung vor der zellfreien DNA-Analyse zu einer Änderung des Procederes in knapp 10%: das Gestationsalter war bei 3.9% der Schwangerschaften noch zu früh, bei 2.8% lag eine Missed abortion vor, bei 0.7% eine Zwillingschwangerschaftsanlage mit vanishing twin und bei 2.2% der Fälle eine so relevante fetale Auffälligkeit, dass keine zellfreie DNA-Analyse mehr durchgeführt wurde.<sup>176</sup>
  - Bei zellfreien DNA-Analysen vor 10 SSW ist die Testausfallrate im Vergleich zur Untersuchung bei 11-13 SSW erhöht.<sup>156</sup>
  - Sollte die bei 10 SSW durchgeführte zellfreie DNA-Analyse auf eine Trisomie hinweisen, muß die Patientin ggf. einige Wochen bis zur Abklärung warten. Wenn der Fet sonographische Auffälligkeiten aufweist, kann die Abklärung mittels Chorionzottenbiopsie ab 11 SSW erfolgen. Sollten sich jedoch keine sonographischen Auffälligkeiten zeigen, ist eine Abklärung mittels Amniozentese indiziert. Diese kann frühestens ab 15 SSW durchgeführt werden.<sup>101</sup> Die längere Wartezeit kann zu einer erheblichen psychischen Belastung führen.
  - Das Ersttrimester-Screening wie in dieser Leitlinie beschrieben fokussiert auf deutlich mehr Schwangerschaftskomplikationen als nur die klassischen Trisomien. Eine Beschränkung auf die zellfreie DNA-Analyse ohne Ultraschall bei 11 bis 13 SSW, würde bedeuten, dass die frühe Detektion von schwerwiegenden Fehlbildungen nicht mehr möglich wäre. Diese würden wahrscheinlich im Rahmen des zweiten Screenings erkannt werden. Sollten diese zu einer solch hohen Belastung führen, dass sich die Patientin für einen Abbruch ausspricht, wäre dieser erst im zweiten Trimenon möglich und mit deutlich erhöhtem mütterlichen Komplikationsrisiko assoziiert<sup>177</sup>.
- Zudem würde auch ein Screening auf andere Schwangerschaftskomplikationen wie z.B. die Präeklampsie nicht mehr möglich sein, wodurch auch die präventiven Ansätze keine Anwendung mehr finden würden.
- Zusammenfassend zeigt die aggregierte Evidenz, dass der Zeitpunkt 11-13<sup>+6</sup> SSW ein Screening für viele Schwangerschaftskomplikationen ermöglicht, das nicht wahrgenommen werden kann, ohne ein wie in dieser LL beschriebenes ETS.

## 5.9 Screening auf anderen Chromosomenstörungen mittels cfDNA-Analyse

Im Folgenden wird das Screening auf andere Chromosomenstörungen mittels cfDNA-Analyse diskutiert. Die cfDNA-Analyse stellt dabei eine gezielte Untersuchung auf andere Auffälligkeiten dar, die sich durch eine spezifische Detektions- und Falsch-Positivrate aufzeichnet. Im Gegensatz dazu sind die auffälligen Markerwerte im ETS nicht spezifisch auf zusätzliche Zielerkrankungen ausgerichtet. Hier stellt sich mehr die Frage, mit welchen Normabweichungen auffällige Befunde noch assoziiert sein könnten.

Leider gibt es keine ausreichend große, prospektive Studien, in denen die Testleistung von Screening-Untersuchungen auf andere, seltenere Chromosomenanomalien untersucht wurde. Eine solche Studie würde eine genetische Untersuchung aller Neugeborenen, Totgeburten und Schwangerschaftsabbrüche erfordern. Zudem müsste sichergestellt werden, dass dieser Test die entsprechende Chromosomenstörung auch erkennen könnte, wie z. B. eine Exom-Analyse. Da jede dieser Chromosomenanomalien selten ist, würde eine solche Studie außerdem eine sehr große Anzahl von Teilnehmern erfordern. Daher sind alle Studien zu diesem Thema mit Vorsicht zu beurteilen.

Potenzielle Erweiterungen der cfDNA-Analyse sind für **gonosomale Störungen**, **seltene Trisomien**, **Microdeletionen/-duplikationen**, **monogene Erkrankungen** und **strukturelle Chromosomenstörungen** verfügbar. Zudem kann ein 'genome wide' Screening durchgeführt werden.<sup>178</sup> Grundsätzliches Ziel eines erweiterten cfDNA-Screening ist, das Residualrisiko für genetische Erkrankungen zu reduzieren.

Maya et al. haben in einer Studie bei 7.235 low-risk Schwangerschaften das Residualrisiko für genetische Erkrankungen nach Anwendung verschiedener cfDNA-Tests beurteilt.<sup>179</sup> Untersucht wurde ein Screening-Test auf a) Trisomie 21, 18 und 13 b) zusätzlich Geschlechtschromosomenstörungen c) zusätzlich gängige Mikrodeletionen/-duplikationen (u.a. 1p36.3-1p36.2, 4p16.3-4p16.2, 5p15.3-5p15.1, 15q11.2-15q13.1, und Mikrodeletion 22q11.2) und d) genome wide Screening auf strukturelle Chromosomenstörungen mit mehr als 7 Megabasenpaaren. Insgesamt wurde bei 1.2% der Feten eine pathogene Veränderung gefunden. Mithilfe des oben beschriebenen Screening-Tests lag das Residualrisiko jeweils bei 1.07%, 0.78%, 0.74% und 0.68%.

Es wird ersichtlich, dass das Residualrisiko unabhängig vom durchgeführten Screening-Test ähnlich ist. Die größte Minderung des Residualrisikos lässt sich durch Implementierung des Screenings auf gonosomale Störungen erreichen. Aus den weiteren Ausführungen wird aber ersichtlich, dass diese Untersuchung bei unauffälliger Sonomorphologie des Feten kritisch zu hinterfragen ist.

Ein weiteres Problem des Screenings auf andere Chromosomenstörungen ist, dass dabei eine große Anzahl von einzelnen Chromosomenstörungen zusammengefasst wird. Während das gesamte Kollektiv einen relevanten Anteil an den Chromosomenstörungen ausmacht, haben die einzelnen Chromosomenstörungen eine niedrige Prävalenz. Tests, die auf diese einzelnen Chromosomenstörungen, wie beispielsweise die Mikrodeletion 22q11.2 ausgelegt sind, haben immer eine Detektions- und Falsch-Positivrate. Die einzelnen Falsch-Positivraten werden in der Regel aufaddiert, so dass eine Vielzahl von durchgeführten Tests auch eine deutlich höhere Gesamt-Falsch-Positivrate implementiert. Des Weiteren muss die Prävalenz einer Erkrankung berücksichtigt werden. Diese ist für den positiven Vorhersagewert eines auffälligen Screening-Tests von Bedeutung. So ist der PPV bei einem Test mit einer 99%igen Detektionsrate und einer 0,1% Falsch-Positivrate bei einer Prävalenz von 1:500 bei **66.4%**, bei einer Prävalenz von 1:5000 sinkt sie aber schon auf **16.5%**.

5.19	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>C</b>	Ein Screening auf seltene und strukturelle Chromosomenstörungen, Mikrodeletionen/-duplikationen oder monogene Defekte mittels cfDNA <i>sollte</i> aktuell nicht empfohlen werden.
Evidenzgrad <b>2b</b>	<p>van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE, Stevens SJC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EMJ, Boter M, Diderich KEM, de Die-Smulders CEM, Duin LK, Faas BHW, Feenstra I, Haak MC, Hoffer MJV, den Hollander NS, Hollink IHIM, Jehee FS, Knapen MFCM, Kooper AJA, van Langen IM, Lichtenbelt KD, Linskens IH, van Maarle MC, Oepkes D, Pieters MJ, Schuring-Blom GH, Sikkelaars E, Sikkema-Raddatz B, Smeets DFCM, Srebniak MI, Suijkerbuijk RF, Tan-Sindhunata GM, van der Ven AJEM, van Zelderen-Bhola SL, Henneman L, Galjaard RH, Van Opstal D, Weiss MM; Dutch NIPT Consortium. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. Am J Hum Genet. 2019 Dec 5;105(6):1091-1101. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.10.005.</p> <p>Maya I, Salzer Sheelo L, Brabbing-Goldstein D, Matar R, Kahana S, Agmon-Fishman I, Klein C, Gurevitch M, Basel-Salmon L, Sagi-Dain L. Residual risk for clinically significant copy number variants in low-risk pregnancies, following exclusion of noninvasive prenatal screening-detectable findings. Am J Obstet Gynecol. 2022 Apr;226(4):562.e1-562.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.016.</p>
	<b>starker Konsens (12/12)</b>

### 5.10 Screening auf gonosomale Chromosomenstörungen mittels cfDNA-Analyse

Gil et al. fassten in einer Meta-Analyse den Stand der Wissenschaft zusammen. Das Screening auf Monosomie X wies eine Detektions- und Falsch-Positivrate von 95.8% und 0.41% auf. Für das Triple-X-, das Klinefelter und das XYY-Syndrom wurden Raten in Höhe von 100% und 0.004% genannt.<sup>165</sup> Diese sind jedoch in Frage zu stellen, da die gonosomalen Chromosomenstörungen nach Geburt häufig nicht auffallen und das untersuchte Kollektiv nur bei Verdacht auf eine Chromosomenstörung karyotypisiert wurde. Insofern ist mit einer höheren Dunkelziffer und somit auch mit einer niedrigeren Detektionsrate zu rechnen.

Lüthgens et al. haben untersucht, wie häufig sich eine gonosomale Störung, die im cfDNA-Test festgestellt wurde, beim Feten bestätigen ließ.<sup>180</sup> Die Studienpopulation bestand aus 144 Fällen. Der gesamte PPV betrug 38.9%, 29.0% für Monosomie X, 29.7% für 47,XXX, 57.5% für 47,XXY und 80.0% für 47,XYY.

Die eingeschränkte Testgüte fußt auf technischen und biologischen Limitationen. So wird beispielweise mit zunehmendem Alter der Patientinnen ein X-Chromosom inaktiviert, so dass die Falsch-Positivrate des Screening-Tests aufgrund der mütterlichen X-Inaktivierung ansteigt. Weitere Gründe stellen die höhere Rate an Plazentamosaiken und strukturellen Störungen an den Gonosomen dar.<sup>180,181</sup>

Zudem muss kritisch hinterfragt werden, ob die vorgeburtliche Diagnose einer gonosomalen Aneuploidie bei unauffälliger fetaler Sonomorphologie das vorgeburtliche Management wirklich verbessert.<sup>182</sup>

5.20	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>C</b>	Ein Screening auf gonosomale Chromosomenstörungen mittels cfDNA <i>solite</i> aktuell nicht unselektiv erfolgen.
Evidenzgrad <b>2</b>	Lüthgens K, Grati FR, Sinzel M, Häbig K, Kagan KO. Confirmation rate of cell free DNA screening for sex chromosomal abnormalities according to the method of confirmatory testing. Prenat Diagn. 2021 Sep;41(10):1258-1263. doi: 10.1002/pd.5814.  Kagan KO, Hoopmann M, Singer S, Schaeferhoff K, Dufke A, Mau-Holzmann UA. Discordance between ultrasound and cell free DNA screening for monosomy X. Arch Gynecol Obstet. 2016 Aug;294(2):219-24. doi: 10.1007/s00404-016-4077-y.  Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. The epidemiology of sex chromosome abnormalities. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2020 Jun;184(2):202-215. doi: 10.1002/ajmg.c.31805.
	starker Konsens (12/12)

### 5.11 Screening auf seltene autosomale Trisomien mittels cfDNA-Analyse

Seltene autosomale Trisomien werden unter der englischen Abkürzung 'RATs' zusammengefasst, was für 'Rare Autosomal Trisomies' steht.

Scott et al. beschrieben, dass sie in einer cfDNA-Studie an 23.388 Proben 28 RATs fanden, was einer Prävalenz von 1:835 entspricht.<sup>183</sup> Darunter fanden sich 6 Fälle mit Trisomie 7, 4 Fälle mit Trisomie 16 und 3 Fälle mit Trisomie 22.

Benn et al. verglichen die RAT-Befunde mit den Ergebnissen der Kurzzeitkultur bei einer CVS.<sup>184</sup> RATs waren in 634 von 196.662 (0,32%) cfDNA-Proben und 237 von 57.539 (0,41%) CVS-Kurzzeitkulturproben vorhanden. In den durch cfDNA ermittelten Fällen wurden am häufigsten die Trisomien 7, 15, 16 und 22 gefunden. Von 151 Fällen mit einer RAT, die durch cfDNA identifiziert wurden und für die Informationen über das Outcome vorlagen, führten 41.1% zu einer unauffälligen Lebendgeburt und 27.2% zu einer Fehlgeburt. Bei 7.3% fanden sich vorgeburtlich Fehlbildungen, 2.0% hatten eine klinisch relevante UPD und 14.6 % hatten eine fetale Wachstumsrestriktion oder ein niedriges Geburtsgewicht. Die Autoren rieten von der Anwendung der cfDNA-Tests ab, da das Risiko einer späteren Schwangerschaftskomplikation nicht klar genug definiert sei für eine fundierte Beratung der Schwangeren. Zudem fehle es an klaren Handlungsanweisungen für die weitere Betreuung, da eine Prävention der Komplikationen nicht möglich sei.

<b>5.21</b>	<b>Empfehlung</b>	
<b>Empfehlungsgrad C</b>	Ein Screening auf seltene autosomale Trisomien (RATs) mittels cfDNA-Analyse <i>solite</i> aktuell nicht unselektiv erfolgen.	
<b>Evidenzgrad 2</b>	Scott F, Bonifacio M, Sandow R, Ellis K, Smet ME, McLennan A. Rare autosomal trisomies: Important and not so rare. Prenat Diagn. 2018 Sep;38(10):765-771. doi: 10.1002/pd.5325	
	starker Konsens (12/12)	

## 5.12 Screening auf Mikrodeletionen/-duplikationen mittels cfDNA-Analyse

Es sind Screening-Tests für mehrere Mikrodeletionen und -duplikationen bekannt. Hier soll der Fokus auf die Mikrodeletion 22q11.2 (DiGeorge Syndrom) gelegt werden, da dieser Test die breiteste Anwendung findet (s.a. [AWMF 028-049 S3 LL Deletion- und Duplikationssyndrom 22q11.2 im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter](#)).

Das Screening auf Mikrodeletion 22q11.2 durch cfDNA kann mit gezielten und genomweiten Technologien durchgeführt werden.<sup>185</sup> Die Methoden sind insgesamt gleichwertig.

In einer großen retrospektiven Studie mit mehr als 80.000 Proben lag die Falsch-Positiv-Rate des SNP-basierten Tests bei 0.1-0.3%.<sup>186</sup> In dieser Studie verringerte sich die Falsch-Positiv-Rate auf 0.07%, wenn bei Hochrisikofällen mit Mikrodeletion 22q11.2 eine erhöhte Sequenzierungstiefe durchgeführt wurde. Leider war in der Gruppe mit einem auffälligen Screening-Test-Ergebnis bei etwa der Hälfte der Fälle (159/289) kein Ergebnis verfügbar. In der letztgenannten Gruppe gab es 24 betroffene Feten und sechs betroffene Mütter.

In einer prospektiven klinischen Studie von Kagan et al. wurden 1.127 Schwangerschaften bei 11-13 SSW untersucht.<sup>187</sup> Die Testausfallrate lag bei 0.9%, bei 3 (0.27%) Schwangerschaften wurde ein falsch-positives Ergebnis beobachtet.

Schmid et al. verwendeten 1.736 künstliche und 217 reale Proben, darunter 122 bzw. 7 Fälle mit Mikrodeletion 22q11.2 und berichteten über eine Erkennungsrate von 75.2%. Die Spezifität lag bei 99.6 %.<sup>188</sup>

Liang et al. analysierten prospektiv mehr als 94.000 Zweittrimester-Schwangerschaften mit einem genomweiten Test<sup>189</sup>. In der Studie wurden alle Neugeborenen postnatal klinisch untersucht, bei Fehlbildungen erfolgte eine genetische Analyse. Die Autoren berichteten über eine Detektionsrate von 86.7% und einer Falsch-Positiv-Rate von 0.001%. Die Inzidenz der Mikrodeletion 22q11.2 lag bei 1:7200 und somit deutlich unterhalb der erwarteten 1:1000.<sup>190</sup> Die Diskrepanz ist am ehesten dadurch zu erklären, dass einige betroffene Neugeborene klinisch unauffällig waren, und dass die tatsächliche Detektionsrate unterhalb der angegebenen 86.7% lag.

In einer Studie von Bevilacqua et al. wurde die Testgüte des cfDNA-Tests bei 735 Schwangerschaften bei V.a. fetalem Herzfehler untersucht.<sup>191</sup> In diesem Kollektiv lag die Detektionsrate bei 69.6%, falsch-positive Befunde wurden nicht beobachtet.

Neben der Testgüte muss auch die Konsequenz eines auffälligen Befundes in die Beurteilung der Sinnhaftigkeit eines Screening-Tests miteinbezogen werden. Das klinische Bild der Mikrodeletion 22q11.2 ist durch konotrunkale Herzfehler (bei 95%), milde ZNS-Auffälligkeiten (bei 38%), einer Thymushypoplasie (26%) und einem Polyhydramnion (bei 31%) geprägt.<sup>192</sup> Problematisch ist die Einschätzung der geistigen Entwicklungsprognose. Diese kann sehr heterogen sein und ist mit der alleinigen Diagnose der Mikrodeletion 22q11.2 noch nicht beurteilbar. Das kann für die Schwangere wie auch für das betreuende Team eine große Herausforderung darstellen.<sup>178</sup>

5.22	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>C</b>	Die Validität des Screenings auf Mikrodeletion 22q11 mittels cfDNA-Analyse weist nur eine beschränkte Evidenz auf. Die eingeschränkte Aussagekraft zur Detektion, zur Falsch-Positiv-Rate und prognostischen Aussagekraft <i>sollte</i> in die Aufklärung der Schwangeren erläutert werden.
Evidenzgrad <b>2</b>	<p>Kagan KO, Hoopmann M, Pfaff T, Prodan N, Wagner P, Schmid M, Dufke A, Mau-Holzmann U, Brucker S, Marcato L, Malvestiti B, Grati FR. First Trimester Screening for Common Trisomies and Microdeletion 22q11.2 Syndrome Using Cell-Free DNA: A Prospective Clinical Study. Fetal Diagn Ther. 2020;47(11):841-852. doi: 10.1159/000510069.</p> <p>Schmid M, Wang E, Bogard PE, Bevilacqua E, Hacker C, Wang S, Doshi J, White K, Kaplan J, Sparks A, Jani JC, Stokowski R. Prenatal Screening for 22q11.2 Deletion Using a Targeted Microarray-Based Cell-Free DNA Test. Fetal Diagn Ther. 2018;44(4):299-304. doi: 10.1159/000484317.</p> <p>Liang D, Cram DS, Tan H, Linpeng S, Liu Y, Sun H, Zhang Y, Tian F, Zhu H, Xu M, Wang H, Yu F, Wu L. Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes. Genet Med. 2019 Sep;21(9):1998-2006. doi: 10.1038/s41436-019-0467-4.</p> <p>Bevilacqua E, Jani JC, Chaoui R, Suk EA, Palma-Dias R, Ko TM, Warsof S, Stokowski R, Jones KJ, Grati FR, Schmid M. Performance of a targeted cell-free DNA prenatal test for 22q11.2 deletion in a large clinical cohort. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Oct;58(4):597-602. doi: 10.1002/uog.23699.</p> <p>Schindewolf E, Khalek N, Johnson MP, Gebb J, Coleman B, Crowley TB, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Moldenhauer JS. Expanding the fetal phenotype: Prenatal sonographic findings and perinatal outcomes in a cohort of patients with a confirmed 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2018 Aug;176(8):1735-1741. doi: 10.1002/ajmg.a.38665.</p>
	starker Konsens (12/12)

### 5.13 Screening auf strukturelle Chromosomenstörung (genome wide Screening) mittels cfDNA-Analyse

Beim 'genome wide'-Screening soll - anders als der Name vermuten lässt - nicht das Genom aufgeschlüsselt, sondern strukturelle Chromosomenstörungen mit ab 7 Megabasenpaaren aufgedeckt werden.

In den Niederlanden wird das Verfahren im Rahmen einer prospektiven Populationsstudie untersucht und seit 2017 allen Schwangeren angeboten (Trident 2 – Studie). Ein Teil der Ergebnisse wurde von van der Meij et al. veröffentlicht <sup>193</sup>: Von den 173,244 Schwangeren im Studienzeitraum entschieden sich 42% für eine cfDNA-Analyse. 56,818 Frauen wollten dabei über zusätzliche Befunde über die klassischen Trisomien hinaus informiert werden. Im Studienkollektiv fanden sich 101 (0,18%) RATs und 95 (0,16%) strukturelle Auffälligkeiten. Der positive Vorhersagewert für eine tatsächliche fetale Chromosomenstörung lag bei 6% bzw. 32%. Die quasi-Implementierung des 'genome wide'-Screenings in die Versorgung aller Schwangeren in den Niederlanden wurde aufgrund der vielen ungeklärten Fragen bezüglich des weiteren Managements der Schwangerschaften und der Beratung des Paares kritisch hinterfragt <sup>194</sup>.

<b>5.23</b>	<b>Empfehlung</b>	
<b>Empfehlungsgrad C</b>	Ein Screening auf strukturelle Chromosomenstörungen mittels cfDNA-Analyse <i>sollte</i> aktuell nicht unselektiv erfolgen.	
<b>Evidenzgrad 2</b>	<p>van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE, Stevens SJC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EMJ, Boter M, Diderich KEM, de Die-Smulders CEM, Duin LK, Faas BHW, Feenstra I, Haak MC, Hoffer MJV, den Hollander NS, Hollink IHIM, Jehee FS, Knapen MFCM, Kooper AJA, van Langen IM, Lichtenbelt KD, Linskens IH, van Maarle MC, Oepkes D, Pieters MJ, Schuring-Blom GH, Sikkkel E, Sikkema-Raddatz B, Smeets DFCM, Srebniak MI, Suijkerbuijk RF, Tan-Sindhunata GM, van der Ven AJEM, van Zelderen-Bhola SL, Henneman L, Galjaard RH, Van Opstal D, Weiss MM; Dutch NIPT Consortium. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. Am J Hum Genet. 2019 Dec 5;105(6):1091-1101. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.10.005. Epub 2019 Nov 7.</p> <p>Jani JC, Gil MM, Benachi A, Prefumo F, Kagan KO, Tabor A, Bilardo CM, Di Renzo GC, Nicolaides KH. Genome-wide cfDNA testing of maternal blood. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 Jan;55(1):13-14. doi: 10.1002/uog.21945.</p>	
	<b>starker Konsens (12/12)</b>	

## 5.14 Zusammenfassung

Aus dieser Übersicht wird deutlich, dass die Konzentration auf die gängigen Trisomien allein nicht gerechtfertigt ist. Insbesondere bei den jüngeren Patientinnen sollte das Gesamtspektrum der Chromosomenstörungen berücksichtigt werden. Dies gilt sowohl für die möglichen Screening-Untersuchungen als auch bei der Abklärung von strukturellen Auffälligkeiten. Daher kann ein sinnvolles Screening im ersten Trimenon nur auf einer detaillierten Ultraschalluntersuchung basieren.

Ob anschließend ein kombiniertes Screening, mit einer cfDNA-Analyse im intermediären Risikobereich, oder eine cfDNA-Analyse für alle Patientinnen die dies wünschen, erfolgt, hängt an strukturellen und wirtschaftlichen Gesichtspunkten. Die Detektionsrate für Trisomie 21 ist bei beiden Ansätzen ähnlich.

In der Appendix (Kapitel 13) werden Vorschläge im Umgang mit NIPT, die '10 goldenen Regeln im Umgang mit NIPT' und der 'Wegweiser auffälliger NIPT' der DEGUM wiedergegeben, die im Konsensus verabschiedet wurden.

## 6 Qualitätssicherung & Audit @ 11+13<sup>+6</sup> SSW

In Deutschland sind die Qualitätsanforderungen des Ersttrimester-Screening in der **RL zur Vorgeburtlichen Risikoabklärung (GEKO, RKI)** geregelt.<sup>7</sup>

6.1	Empfehlung
<b>EK, RL</b>	<p>Folgende <b>Komponenten des Ersttrimester-Screenings</b> <i>sollen</i> Beachtung finden:</p> <p>RL Vorgeburtliche Risikoabklärung:</p> <p><u>Beratung</u> durch verantwortliche Ärztliche Person (Arztvorbehalt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beratung <b>vor</b> der Untersuchung: Risikoberechnung vs Diagnostischer Test</li> <li>• Schriftliche <b>Einwilligung</b></li> <li>• Beratung <b>nach</b> der Untersuchung</li> </ul> <p><u>Qualität:</u> anerkannter Stand von Wissenschaft und Technik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geräte</li> <li>• Laboratoriumsmedizinische Untersuchungen</li> <li>• Algorithmus</li> <li>• Berichtsqualität</li> </ul> <p><u>Externe jährliche Qualitätssicherung</u> (alle diagnostischen Schritte): Ultraschall: <b>Bilder, Messwerteverteilung</b> (Vergleich Referenzwerte)</p> <p>laboratoriumsmedizinische Untersuchungen</p> <p>Algorithmus</p> <p>Gesamtpformance</p>
	starker Konsens (10/10)

Zu dieser Empfehlung 6.1 hat die Gynecologie Suisse ein Sondervotum beantragt (s.a. Addendum Sondervotum SGUMGG, SGGG im Leitlinienreport).

Die initiale systematische Literaturrecherche nach der Qualitätssicherung der Nackentransparenz hat zwei Studien ergeben (LOE 2b).<sup>195,196</sup> Die Literaturrecherche wurde daher ausgedehnt (Methodenreport). Es liegt ein Konsensuspaper, eine große Kohortenstudie sowie eine Vielzahl von kleineren Kohortenstudien mit überwiegend guter Qualität vor.

Canada hat 2011 ein Konsensuspaper erstellt (CCMG Prenatal Diagnosis Committee, SOGC Genetics Committee).<sup>197</sup> Sie führten einen systematischen Review zwischen 1982 und 2009 durch. Die gefundenen Studien wurden nach den Canadian Task Force on Preventive Health Care Kriterien bewertet. Die Kommission hat u.a. empfohlen, daß:

- ein Ersttrimester-Screening Test mindestens eine DR von 75% für eine FPR <3% aufweisen soll, eine jährliche Qualitätsüberprüfung ist verpflichtend (III-B)
- die NT nur durch trainierte und accreditierte Ultraschalldiagnostiker mit jährlicher Qualitätskontrolle gemessen werden soll (II-2A)

Das Screening Programm soll ein Audit des Screenings, Ultraschall, biochemische Laboruntersuchungen, genetische Beratung und Diagnostik, Information für Patientin und Mitglieder des Gesundheitssystems, qualitativ hochwertige Tests, Ressourcen für Verwaltung, jährliches klinisches Audit und Datenmanagement vorhalten. Es soll zudem Mittel vorhalten, um flexibel auf neue Methoden und Protokolle reagieren zu können (II-3B).<sup>197</sup>

Die größte Studie zur NT mit 5.216.663 Fällen in den U.S.A. liefert Evidenz dafür, dass ein jährliches Audit große heterogene Gruppen von Ultraschalldiagnostikern auf einem hohen Standard halten kann. Es ist jedoch von **kritisch wichtiger Bedeutung**, dass die Teilnehmer an einem anhaltenden Qualitätssicherungsprogramm der NT Messungen teilnehmen, um die geforderten Einstellungen und Präzision der Messwerte beizubehalten.<sup>198</sup>



Die aggregierte Evidenz lässt sich im Wesentlichen in drei Kategorien unterteilen:

(I) **Scoring Systeme** zur Bewertung der Ultraschallbilder (**qualitativ**), (II) **statistische Methoden** zur Bewertung der Messwerteverteilung und Vergleich mit Standardverteilungen (**quantitativ**) sowie (III) Studien zur Prüfung des Konzeptes an einer Klink/einer Region (**Gesamtpformance**).

#### (I) **Scoring Systeme** zur Bildbewertung (qualitativ):

Herman schlug ein Scoring System vor, um NT Bilder zu evaluieren und in die klinische Praxis einzuführen.<sup>199–201</sup> Er verwendete die folgenden sechs Parameter: Schnittebene, Platzierung der Messkreuze, Hautoberfläche und NT, Bildgröße, Amnion und Beugung des Kopfes. Dhombres verwendete vier Parameter für ein imaging scoring System: (I) sagittale Ebene für die NT, (II) Caliperplatzierung der NT, (III) Vergrößerung und (IV) SSL Messung.<sup>202</sup>

Frey Tirri fand, dass 100 NT Ultraschalluntersuchungen vor der klinischen Anwendung gefordert werden sollen, um eine adäquate Qualität zu erreichen.<sup>203</sup> Ferlin übermittelte Ultraschallbilder in real time an Prüfer nach FMF UK.<sup>204</sup> Nisbet setzte Tutorials über Telefonkonferenzen ein, um eine anhaltend hohe Performance beizubehalten. Der Einsatz erfahrener Auditoren konnte bei Nisbet die inter-observer Variabilität signifikant senken.<sup>205,206</sup> Eine Bewertung und Feedback sind für die Verbesserung der Nackentransparenzmessung effektiv.<sup>207,208</sup> Hermann untersuchte zudem, ob ein qualitatives Assessment (Bewertung der Bilder) und der quantitative Vergleich der Messwerte mit der Referenzwertverteilung assoziiert sind. Dies war der Fall.<sup>209</sup> Evans testete die Bedeutung der Abweichung der NT Messung um 0,5mm (25%) auf Verringerung der Detektionsrate von 18% (81.7% auf 67.1%),<sup>195</sup> und um 0.2mm.<sup>196</sup> Kagan und Abele beschäftigten sich systematisch mit der Veränderung der Screening Performance bei nur geringer Abweichung der korrekten Messung der SSL und der NT und mit semi-automatischen Messungen.<sup>118,119,210–212</sup>

#### (II) **statistische Methoden** zur Bewertung der Messwerteverteilung (quantitativ)

Kagan testete die Abweichung der NT Messung von der Normwertkurve (Median, SD) bezüglich der Bedeutung des Screenings für die Trisomie 21.<sup>118</sup> Sabria testete 'cumulative sum' (CUSUM) charts prospektiv gegen einen retrospektiven Review basierend auf Verteilungen, die Ergebnisse waren sehr ähnlich.<sup>213</sup> Sahota bestimmte den Median der NT-MoM Verteilung und die Standardabweichung (SD) der log (10) NT-MoM zur CUSUM Konstruktion.<sup>214</sup> Hynek verglich 'CUSUM Charts' mit 'exponentially weighted moving average' charts (EWMA).<sup>215</sup> Ohne Audit verschlechterte sich die Testperformance. EWMAs waren ein einfaches und effizientes real-time Tool zur Beurteilung von NT Messungen, um eine suboptimale Performance effektiv zu erkennen.<sup>216</sup> Balsyte konnte mit CUSUM Charts unabhängig anhaltend eine Qualitätskontrolle der NT Messung durchführen, um kompetent zu bleiben und aufzuzeigen, wenn ungenaue Messungen auftraten.<sup>217</sup> Gabriel konnten anhand von CUSUM Charts zeigen, dass eine Zertifizierung durch die FMF UK die Performance verbesserte.<sup>218</sup> Vale konnte das 'upper truncation limit' aufgrund einer verbesserten Präzision der Messungen revidieren.<sup>219</sup> D'Alton fand, dass sich trotz Überprüfung der Bilder über die Zeit die Messwerteverteilung ändert, weshalb eine anhaltende Qualitätssicherung erforderlich ist.<sup>220</sup> Snijders bevorzugte einen globalen qualitativen Review der Bilder eines einzelnen Ultraschalldiagnostikers gegenüber der Beurteilung einzelner Aspekte der Bilder. Ein qualitativer Review korrespondierte gut mit einer quantitativen Analyse. Ihre Schlussfolgerung war, dass die Beobachtung divergierender Ergebnisse zu einem umgehenden intensiven persönlichen feedback führen sollte.<sup>221</sup>

#### (III) Prüfung der **Gesamtpformance**

Eine Serie von Studien hat die Gesamtpformance in einer Region geprüft. Torrent berichtete, dass die Performance eines Ultraschalldiagnostikers bezüglich einer hohen Qualität der Nackentransparenzmessung mit der Gesamtzahl der Ultraschälle pro Jahr, mit den Jahren des durchgeführten Ultraschalls, dem Absolvieren eines online FMF Kurses und einem periodischen Audit einhergingen.<sup>222</sup> Fries berichtete aus Frankreich, dass die Verteilung der NT Messungen



nicht wie erwartet war und die Trisomie 21 DR 10% niedriger war, wenn keine standardisierte Zertifizierung der Ultraschalldiagnostiker erfolgte.<sup>223</sup> Sahota fand in Hong Kong, dass das Screening effektiv war und die erwarteten Detektions- und Falsch-positiv-Raten erreichte. Es war großer Wert auf Training, Qualitätskontrolle und regelmäßige Audits gelegt worden.<sup>207,214,224</sup> In Flandern zeigte sich, dass ohne methodische Standardisierung eine systematische Unterschätzung der NT Messwerte gefunden wurde.<sup>225</sup> Dänemark fand, dass in der NT Messung gut ausgebildete Ultraschalldiagnostiker, und eine kontinuierliche Prüfung der MoM Werte der NT, eine gute Methode darstellt, die Qualität eines Zentrums zu messen. Zudem eignet sich die Methode, einzelne Untersucher mit abweichender Performance zu identifizieren.<sup>226</sup>

Qualitätsanforderungen an das jährliche **externe Audit** zur Durchführung der Nackentransparenzmessung.

6.2	Empfehlung
<b>Empfehlungsgrad</b> <b>A ↑↑</b>	<p>Die Reproduzierbarkeit der Nackentransparenz-Messung hängt von <b>Training, Standardebenen, jährlicher Qualitätskontrolle</b> (Ultraschallbilder und Messwerteverteilung, DR &amp; FPR) und <b>individuellem kontinuierlichem Feedback</b> ab.</p> <p>Nur bei Einhaltung der <b>FMF-UK Kriterien</b> können die in Studien publizierten Detektionsraten erreicht werden (Empfehlungen 5.2, Abbildung 5.1).</p> <p>Das jährliche externe Audit soll sicherstellen, dass die Qualitätsanforderungen erreicht werden (Empfehlungen 4.1-5, 5.2, Abbildung 5.1)</p>
<b>Evidenzgrad</b> <b>1</b>	<p>Kagan KO, Wright D, Etchegaray A, Zhou Y, Nicolaidis KH. Effect of deviation of nuchal translucency measurements on the performance of screening for trisomy 21. <i>Ultrasound in obstetrics &amp; gynecology</i>. 2009;33(6):657-664. doi:10.1002/uog.6370</p> <p>Abele H, Wagner N, Hoopmann M, Grischke EM, Wallwiener D, Kagan KO. Effect of deviation from the mid-sagittal plane on the measurement of fetal nuchal translucency. <i>Ultrasound in obstetrics &amp; gynecology</i>. 2010a;35(5):525-529. doi:10.1002/uog.7599</p> <p>Abele H, Hoopmann M, Wright D, Hoffmann-Poell B, Huettelmaier M, Pintoffl K, Wallwiener D, Kagan KO. Intra- and interoperator reliability of manual and semi-automated measurement of fetal nuchal translucency by sonographers with different levels of experience. <i>Ultrasound in obstetrics &amp; gynecology</i>. 2010b;36(4):417-422. doi:10.1002/uog.8809</p> <p>Kagan KO, Abele H, Yazdi B, Böer B, Pintoffl K, Wright D, Hoopmann M. Intraoperator and interoperator repeatability of manual and semi-automated measurement of increased fetal nuchal translucency according to the operator's experience. <i>Prenatal diagnosis</i>. 2011a;31(13):1229-1233. doi:10.1002/pd.2868</p> <p>Kagan KO, Hoopmann M, Baker A, Huebner M, Abele H, Wright D. Impact of bias in crown-rump length measurement at first-trimester screening for trisomy 21. <i>Ultrasound in Obstetrics &amp; Gynecology</i>. 2012;40(2):135-139. doi:10.1002/uog.11095</p> <p>Chitayat D, Langlois S, Douglas Wilson R; SOGC GENETICS COMMITTEE; CCMG PRENATAL DIAGNOSIS COMMITTEE. J Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. <i>Obstet Gynaecol Can</i>. 2011 Jul;33(7):736-750. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34961-1.PMID: 21749752</p> <p>Thornburg LL, Bromley B, Dugoff L, Platt LD, Fuchs KM, Norton ME, McIntosh J, Toland GJ, Cuckle H United States' experience in nuchal translucency measurement: variation according to provider characteristics in over five million ultrasound examinations. Nuchal Translucency Quality Review Program of the Perinatal Quality Foundation.<i>Ultrasound Obstet Gynecol</i>. 2021 Nov;58(5):732-737. doi: 10.1002/uog.23621.PMID: 33634915</p>
	<b>starker Konsens (10/10)</b>

## 7 Screening für Präeklampsie und FGR @ 11-13<sup>+6</sup> SSW

Unter einer **Plazentationsstörung** versteht man eine unvollständige Zytotrophoblasteninvasion und fehlende Gefäßdilataion. Die führt hämodynamisch dazu, dass der im ersten Trimenon physiologische postsystolische notch persistiert und nicht - wie sonst normal - bis 24 SSW verschwindet und die Zunahme der Blutströmung vor allem im diastolischen Fluss ausbleibt. In der Folge kommt es zu Plazentaneukrosen, Einschwemmung von toxischen Substanzen in die Blutbahn der Mutter und Gefäßendothelläsionen, Hypertonie und Proteinurie.<sup>227</sup>

Klinisch führt dies bei der Mutter zum Spektrum der hypertensiven Schwangerschafts-erkrankungen (SIH, PET, Eklampsie, HELLP) und beim Fetus zur intrauterinen Wachstumsrestriktion (FGR) und iatrogenen Frühgeburt. Der Endpunkt der extremen Wachstumsrestardierung ist der intrauterine Fruchttod (IUFD). Im späteren Leben der Mutter ist die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen erhöht und die Lebenszeit verringert.<sup>227</sup>

Es ist daher von kritisch wichtiger Bedeutung, Schwangerschaften mit einem hohen Risiko für Präeklampsie im ersten Trimenon zu identifizieren, da eine effektive Prävention verfügbar ist, wenn sie vor 16 SSW begonnen wird.

Unter einer **abnormal invasiven Plazenta** (AiP) versteht man eine Plazenta accreta, increta oder percreta, das **Placenta Accreta Spectrum** (PAS). Dies wird an anderer Stelle behandelt.

Es wurde eine PICO Frage zu Screening für PET & FGR / IUFD / mütterliche Mortalität und Morbidität gestellt. Es wurde eine weitere PICO Frage zur Prävention gestellt. (PICO Fragen 4.1 und 4.2).

Es wurden 18 Metaanalysen (LoE 1a) sowie 40 Kohortenstudien (LoE1b) zum Screening für Präeklampsie gefunden. Zusätzlich wurden 5 Systematische Reviews & Metaanalysen, 4 RCTs und sowie 2 Kohortenstudien (LoE 2b) zur Prävention identifiziert.

### 7.1 Screening für Präeklampsie

In Studien wird je nach Protokollen zwischen verschiedenen Zeitpunkten des Auftretens einer PE unterschieden. Ein Auftreten **<32<sup>+0</sup>** bzw. **<34<sup>+0</sup>** SSW wird meist als **early-onset PE**, eine PE **>34<sup>+0</sup>** SSW als **late-onset PE** bezeichnet. In jüngerer Zeit wird das Auftreten **<37<sup>+0</sup>** als **preterm PE** und eine PE **>37<sup>+0</sup>** SSW als **term PE** bezeichnet.

Das Screening für Präeklampsie zum Zeitpunkt **11-13<sup>+6</sup>** SSW basiert auf der Anamnese, Ultraschall, Doppler, Biochemie, biophysikalischen Untersuchungen und Softwarealgorithmen. Ein Screening ist auch zu den Zeitpunkten **19-24<sup>+6</sup>** und **30-37<sup>+6</sup>** SSW verfügbar, jedoch dann ohne effektive Prävention.

Das Screening ermöglicht eine Risikoberechnung. Wird ein cut off Wert überschritten, stellt dies die Indikation zur Prävention dar.

(s.a. [AWMF 015-018 S2k LL S2k LL-Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie](#) und [AWMF 015-80 S2k LL Intrauterine Wachstumsrestriktion](#)).

## Risikoalgorithmen

### Hintergrundsrisiko

Das Hintergrundsrisiko der Präeklampsie bestimmt sich aus der geburtshilflichen Vorgeschichte und einer Serie von Risikofaktoren. Ein Z.n. Präeklampsie ist der höchste Risikofaktor, gefolgt von chronischem Hypertonus. Ein Prä-gestationsdiabetes oder Prä-gestations BMI >30 erhöhen das Risiko, ein Systemischer Lupus erythematoses oder ein Antiphospholipidsyndrom erhöhen es weiterhin. Auch eine Mehrlingsschwangerschaft hat ein hohes a priori Risiko.<sup>228</sup>

**Tabelle 7.1** Risikofaktoren für die Entstehung einer Präeklampsie, gepooltes relatives Risiko und 95% Konfidenzintervall (95% CI) verglichen mit normalen Kontrollen < 16 SSW, modifiziert nach Bartsch et al., 2016.<sup>228</sup>

Risikofaktor	Relatives Risiko (RR)	95% CI
Z.n. PE	8,4	7,1 - 9,9
Chronische Hypertonie	5,1	4,0 - 6,5
Prägestationsdiabetes	3,7	3,1 - 4,3
Mehrlingsschwangerschaft	2,9	2,6 - 3,1
aPL	2,8	1,8 - 4,3
Prägestations-BMI >30	2,8	2,6 - 3,1
SLE	2,5	1,0 - 6,3
Z.n. Totgeburt (IUFT)	2,4	1,7 - 3,4
Prägestations-BMI >25	2,1	2,0 - 2,2
Nulliparität	2,1	1,9 - 2,4
Z.n. vorzeitiger Plazentalösung	2,0	1,4 - 2,7
Konzeption durch ART	1,8	1,6 - 2,1
Chronische Nierenerkrankung	1,8	1,5 - 2,1
Maternales Alter > 40	1,5	1,2 - 2,0
Z.n. FGR	1,4	0,6 - 3,0
Maternales Alter > 35	1,2	1,1 - 1,3

aPL Antiphospholipidantikörpersyndrom, ART assistierte reproduktive Technologien, BMI body-mass-index, IUFT intrauteriner Fruchttod, SLE systemischer Lupus erythematoses, PE Präeklampsie

Die Sensitivität der Hintergrundrisiken allein ist im ersten Trimenon nicht ausreichend für eine Therapieentscheidung mit Aspirin.

### Ultraschall

Bestimmung, ob eine Einlings oder Zwillingschwangerschaft bzw. mono- oder dichoriale Zwillinge vorliegen. Es wird dann das Alter der Schwangerschaft nach der SSL datiert. Dieses soll zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW liegen ([AWMF LL 015-087 S2e LL Überwachung und Betreuung von Zwillingschwangerschaften](#)).<sup>229</sup>

Es wurden auch Kombinationen aus A. uterina Doppler und Plazenta Volumen untersucht (LoE 1b).<sup>230</sup>

### Doppler

Die transabdominale Dopplersonographie der Aa. uterinae mit Messung des PI ist Teil des Screenings für Präeklampsie. Sie wurde für PI, notching und eine Kombination daraus für low-risk und high-risk Schwangerschaften für Präeklampsie und FR untersucht.<sup>231</sup>

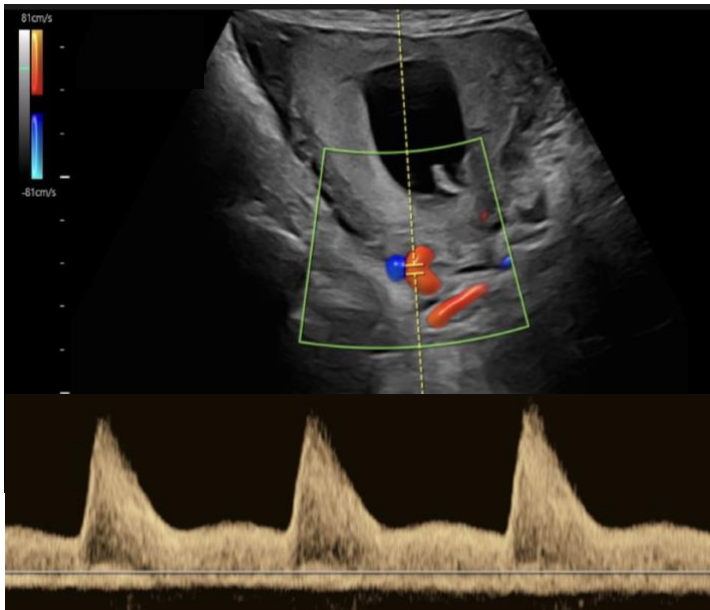
Eine Serie weiterer Studien untersuchten verschiedene Modelle von A. uterina Doppler und Biochemie.<sup>232–236</sup>

**Tabelle 7.2** Detektionsraten für das Präeklampsie Screening in low-risk und high-risk Schwangerschaften @11-13<sup>+6</sup> SSW.<sup>231</sup>

Doppler Index	n=	Sensitivität (95% CI) %	Spezifität (95% CI) %	Pos Likelyhood Ratio (95% CI)	Neg Likelyhood Ratio (95% CI)
<i>Gesamte PE</i>					
PI	4966	25 (20–31)	25 (20–31)	5.4 (4.1–6.7)	0.78 (0.72–0.84)
Bilat. Notching	626	90 (73–98)	70 (66–74)	3.0 (2.4–3.3)	0.14 (0.05–0.36)
Uni/Bilat. Notching	869	93 (87–98)	46 (43–48)	1.7 (1.6–1.8)	0.16 (0.04–0.28)
<i>Schwere PE</i>					
PI	433	40 (12–74)	90 (87–93)	4.0 (1.6–7.3)	0.67 (0.35–0.93)

Die Sensitivität der Dopplersonographie allein ist im ersten Trimenon nicht ausreichend für eine Therapieentscheidung mit Aspirin.

7.1	Empfehlung Messregeln für die <b>Aa. uterinae</b> (FMF London)	2013
Empfehlungsgrad: <b>B</b>	11-13 <sup>+6</sup> SSW Sagittalschnitt des Uterus, Darstellung des Cervikalkanals und Os internum sanfte Parallelbewegungen Farbdoppler, um beide Aa. uterinae seitlich von Cx und Uterus auf der Höhe des Os Internum zu identifizieren Gepulster Doppler, sample gate 2mm um gesamtes Gefäß zu erfassen Insonationswinkel <30° Messung des PI nach Darstellung von 3 ähnlichen konsekutiven Wellenformen Berechnung des PI Mittelwertes der linken & rechten A. uterina	
Evidenzgrad: <b>1b</b>	Khalil A, Nicolaides KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42:478-79. DOI: 10.1002/uog.12366  Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O’Gorman N, Delgado JL, Akolekar R, Konstantinidou L, Tsavdaridou M, Galeva S, Ajdacka U, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Aug;52(2):186-195. doi: 10.1002/uog.19112.	
	<b>starker Konsens (12/12)</b>	



**Abbildung 7.1** A. uterina Dopplerflussprofil.<sup>237</sup>

## Biochemie

Für die Entwicklung des Ersttrimester-Risikoalgorithmus wurden eine Reihe von biochemischen Parametern getestet.

Für eine Serie von Parametern konnte eine hohe Assoziation mit dem Auftreten einer PE identifiziert werden. Sehr vielversprechend erschienen das P-Selectin, Pentraxin und VEGF, dies konnte jedoch nur in jeweils einer Studie gezeigt werden (LoE 1a).<sup>238</sup>

Von den Ersttrimester Biochemischen Markern zeigte das PAPP-A eine Risikoerhöhung, das b-hCG jedoch nicht. Prinzipiell waren die Ersttrimester-Marker b-hCG und PAPP-A niedrig, wenn das PE Risiko erhöht war, was auf eine kleine fehlangelegte Plazenta hindeutet.

Ähnlich prädiktiv wie das PAPP-A war ein niedriges PLGF (LoE 1a).<sup>238</sup>

**Tabelle 7.3** Assoziation von Serumbiomarkern mit der PE, gepoolte Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervalle (95% CI) für das Auftreten einer PE zu jeglichem Zeitpunkt in der Schwangerschaft - modifiziert nach, ORs in abnehmender Höhe.<sup>238</sup>

Serum-Parameter	Odds Ratio	95% CI
P-Selectin (1 Studie)	6,36	2,53 - 15,98
Pentraxin (1 Studie)	5,31	1,88 - 15,01
PP 13	4,42	2,86 - 6,84
Inhibin A	3,57	1,68 - 7,61
VEGF (1 Studie)	2,44	0,99 - 6,0
PAPP-A	2,05	1,62 - 2,59
PLGF	1,94	0,8 - 14,67
sFlt-1	1,30	1,02 - 1,65
Endoglin	1,23	0,79 - 1,94
β-hCG	1,09	0,86 - 1,39

Eine jüngere Metaanalyse hat keine Assoziation zwischen Einzelmarkern und dem späteren Auftreten einer PE aufzeigen können (LoE 2a).<sup>239</sup>

Das Vasopression war in allen drei Trimestern bei PE erhöht, ein cut-off für die Einführung als Screening Test steht jedoch noch aus (LoE 1a).<sup>240</sup> Der Harnsäurespiegel war ebenfalls bei PE im

ersten Trimenon erhöht. Die Sensitivität für die Vorhersage eines ungünstigen Schwangerschaftsausgangs betrug 67.3% bis 82.7% für eine Spezifität von 47.7% bis 70.7% (LoE 1b).<sup>241</sup>

Eine Metaanalyse untersuchte die Prädiktion des fbeta hCG, PAPP-A, PP13 und des PLGF. Das PLGF zeigte die höchste Prädiktion, +LR 6,05, -LR 0,48, Sensitivität 56%, Spezifität 91% (LoE 1a).<sup>242</sup>

Eine Metaanalyse des PLGF konnte jedoch eine hohe gesamte Prädiktion der PE zeigen: OR 9 (6-19). Für eine Subgruppe mit PLGF Werten zwischen 80-120pg/ml war die OR 25 (7-88), sogar noch deutlich höher. Die Sensitivität betrug 78 (95% CI, 67–86), die Spezifität 88 (95% CI, 75–95), die positive Likelihood Ratio von 6.3 (95% CI, 2.7–14.7), und die negative Likelihood Ratio 0.26 (95% CI, 0.16–0.42) (LoE 2a). Das PLGF ist somit ein prädiktiver einzelner biochemischer Parameter.<sup>243</sup>

Die von der Fetal Medicine Foundation accreditierten Analyseplattformen sind derzeit Delfia, Kryptor und Roche.

### Biophysikalischen Untersuchungen.

Ein Z.n. PE bzw. chronischer Hypertonus<sup>228</sup>, sowie eine PE der Mutter der Schwangeren<sup>244</sup> haben mit die höchste Prädiktion einer erneuten PE. Daher wurde aufgrund der **zentralen Bedeutung der Blutdruckmessung** zunächst detailliert die Methode beschrieben.<sup>245</sup>

Der Blutdruck kann durch automatisierte Messgeräte gemessen werden, die zu Beginn und in regelmäßigen Intervallen kalibriert werden sollten. Für die Messung sollen die Frauen sitzen, mit unterstützten Armen auf der Höhe des Herzens gelagert. Es können schmale (22cm), normale (22-32cm) oder große Manschetten, abhängig vom Durchmesser des Oberarms, verwendet werden.<sup>246</sup> Nach 5 Minuten Ruhe wird der Blutdruck gleichzeitig an beiden Armen gemessen und serielle Messungen in 1 Minuten Intervallen solange durchgeführt, bis der Unterschied zwischen den Messungen beider Arme unter 10mmHg systolisch und unter 6mmHg diastolisch beträgt.<sup>247</sup> Der mittlere arterielle Blutdruck (mean arterial pressure MAP) wird als der Durchschnitt der letzten beiden stabilen Messwerte für jeden Arm berechnet. Heute werden je zwei Messungen auf jeder Seite durchgeführt und in den Softwarealgorithmus der Fetal Medicine Foundation eingesetzt.

Die Pulswellenanalyse (PWA) fand eine Detektionsrate für alle Präeklampsien von 79% und für early-onset Präeklampsien von 88%, für eine Falsch Positiv Rate von 11%.<sup>248</sup>

Der erhöhte zentrale aortale systolische RR und die arterielle Steifigkeit, gemessen durch die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und den Augmentationsindex (Alx), fand eine Detektionsrate von 79% für alle Fälle von PE und 88% für die early-onset PE, für eine Falsch Positiv Rate von 11%.<sup>248</sup> Eine Metaanalyse für die arterielle Steifigkeit zeigte, dass in der Präeklampsiegruppe der mittlere Alx-75(%) zunimmt.<sup>249</sup>

### Software-Algorithmen

In jüngerer Zeit hat das Interesse an der Qualität von Risiko Prädiktionsmodellen stark zugenommen. Die PROGnosis RESearch Strategy (PROGRESS) Gruppe hat systematisiert, wie solche Modelle entwickelt und validiert werden sollen.<sup>250</sup>

In 2015 wurde 38 Modelle an 24 Studien getestet. Obligatorisch waren Anamnese, A. uterina Doppler und Biomarker (PAPP-A, PLGF, PP 13, Inhibin A, Endoglin). Nur drei Modelle waren validiert worden, nur zwei extern, die externe Validierung war ungeplant gewesen<sup>251</sup> (LoE 2a).

Im Jahre 2017 wurden 11 Studien mit 20 Algorithmen zur PE Prädiktion im ersten Trimenon extern validiert. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Algorithmen in anderen Populationen schlechter performen, als in der Studienpopulation. Keiner der Algorithmen sei geeignet, zwischen high risk und low risk zu diskriminieren<sup>252</sup> (LoE 1a).

In 2020 wurden u.a. Algorithmen der Fetal Medicine Foundation validiert, die die meisten Algorithmen für das Präeklampsie Screening entwickelt hatte<sup>253–255</sup>, die Validierung erbrachte sehr ähnliche Ergebnisse wie in den Studien zur Entwicklung der Algorithmen beschrieben.<sup>256</sup> (LoE 3a)

Der Fetal Medicine Foundation Ersttrimester-Algorithmus für Präeklampsie wurde 2017 mit dem von NICE und ACOG verglichen. Screening durch den Algorithmus der Fetal Medicine Foundation basierend auf mütterlichen Faktoren, mittlerem Blutdruck (MAP), dem A. uterina PI (UtA-PI) und dem Serum Placenta Growth Factor (PIGF) entdeckte 100% (95% CI, 80-100%) der PE<32 SSW, 75% (95% CI, 62-85%) der PE<37 SSW und 43% (95% CI, 35-50%) der PE≥37 SSW, für eine 10% Falsch Positiv Rate. Er war damit dem Algorithmus von NICE und ACOG deutlich überlegen.<sup>257</sup> (LoE 1b)

7.2	Empfehlung
Empfehlungsgrad: <b>A</b>	Es <i>soll</i> jeder Schwangeren ein <b>Screening für Präeklampsie @11-13<sup>+6</sup> SSW angeboten</b> werden. Das Screening für Präeklampsie @ 11-13 <sup>+6</sup> SSW <i>soll</i> durch den Algorithmus der Fetal Medicine Foundation durchgeführt werden. Der A. uterina Doppler <i>soll</i> nach Fetal Medicine Foundation UK Kriterien erfolgen.
Evidenzgrad: <b>1b</b>	<p>Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. Fetal Diagn Ther 2013;33:8–15. DOI: 10.1159/000341264</p> <p>O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. Am J Obstet Gynecol.2016 Jan;214(1):103.e1-103.e12. PMID: 26297382 DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.034</p> <p>O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Jani J, Molina FS, Matallana C de Paco, Papantoniou N, Persico N, Plasencia W, Singh M, Nicolaides KH. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2017;49:751–755.DOI:10.1002/uog.17399</p> <p>Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, Gratacos E. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. Am J Obstet Gynecol 2013;208:203.e1-10 DOI: 10.1016/j.ajog.2012.12.016</p> <p>Mosimann B, Amylidi-Mohr SK, Surbek D, Raio L. First trimester screening for preeclampsia – a systematic review. Hypertension in Pregnancy.2020 DOI:10.1080/10641955.2019.1682009</p> <p>Khalil A, Nicolaides KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 42: 478–479. DOI: 10.1002/uog.12366</p>
	<b>starker Konsens (12/12)</b>

Zu dieser Empfehlung 7.2 hat die Gynecologie Suisse ein Sondervotum beantragt (s.a. Addendum Sondervotum SGUMGG, SGGG im Leitlinienreport).



## 7.2 Screening für FGR (keine Plazentainsuffizienz)

### Doppler

Das isolierte Screening für FGR basierend auf dem A. uterina Doppler allein hat die höchste Sensitivität für uni- und/oder bilaterales notching.

**Tabelle 7.4** Detektionsraten für das Screening für Fetale Intrauterine Wachstumsrestriktion in low-risk und und spezifizierten Schwangerschaften @11-13<sup>+6</sup> SSW basierend auf dem A. uterina Doppler.<sup>231</sup> (LoE 1a)

Doppler Index	n=	Sensitivität (95% CI), %	Spezifität (95% CI), %	Pos Likelyhood Ratio (95% CI)	Neg Likelyhood Ratio (95% CI)
<i>Gesamte FGR</i>					
RI	1008	67 (35–90)	75 (72–78)	2.7 (1.6–3.5)	0.44 (0.18–0.81)
PI	3045	12 (8–16)	96 (95–96)	2.7 (1.9–3.8)	0.92 (0.88–0.96)
Bilat. Notching	1420	74 (55–93)	42 (0–84)	1.3 (0.6–2.0)	0.62 (0.25–0.98)
Uni/Bilat. Notching	866	85 (80–91)	47 (45–50)	1.6 (1.5–1.7)	0.30 (0.19–0.42)
<i>Schwere FGR</i>					
PI	999	24 (12–41)	95 (94–97)	5.3 (2.8–9.5)	0.79 (0.64–0.91)

### Multifaktorielles Screening

Ein weiteres Konzept für das FGR Screening im ersten Trimenon besteht aus: combined Test, MAP, UA PI, PIGF, PP13 und ADAM 12. Diese Methode identifiziert 73% der preterm-SGA Fälle und 46% der SGA Fälle am Termin, für eine Falsch Positiv Rate von 10%.<sup>258</sup> (LoE 1b)

## 7.3 Screening für Totgeburten

Ein Screening für intrauterinen Fruchttod @ 11-13<sup>+6</sup> SSW ist insbesondere bei belasteter Vorgeschichte von Interesse.

Folgende Ultraschalluntersuchungen, Doppler und Biomarker wurden getestet:

- hCG (↑): Sensitivität 12%, Spezifität 9%, +LR 1,6, -LR 1,0
- PAPP-A (↓): Sensitivität 14%, Spezifität 95%, +LR 2,7, -LR 0,9
- E3 (↓): Sensitivität 15%, Spezifität 96%, +LR 4,0, -LR 0,9
- Inhibin (↑): Sensitivität 19%, Spezifität 97%, +LR 6,1, -LR 0,8
- UA PI (↑): Sensitivität 40%, Spezifität 90%, +LR 4,0, -LR 0,7
- NT (↑): Sensitivität 10%, Spezifität 95%, +LR 2,0, -LR 0,9
- ETS T21-Risiko >1:270: Sensitivität 10%, Spezifität 96%, +LR 2,8, -LR 0,9
- MA+NT+PAPP-A+DV Doppler: Sensitivität 35%, Spezifität 90%, +LR 3,5, -LR 0,7

Es war kein Test geeignet, die Totgeburt als Einzelercheinung zuverlässig vorherzusagen, bei Plazentainsuffizienz waren jedoch der PI der A.umbilicalis und das PAPP-A prädiktiv.<sup>259</sup>

Eine Studie an 45.454 Einlingsschwangerschaften @ 11-13<sup>+6</sup> SSW verwendete das **mütterliche Hintergrundsrisiko** und **multiple des Medianwertes** für **PIGF**, den **Ductus Venosus PIV** und den **UtA-PI**, ohne PAPP-A. Ein Modell, welches diese Variablen kombinierte, konnte **42%** der Totgeburten, und **61%** derjenigen durch eine gestörte Plazentation vorhersagen, für eine **10%** Falsch Positiv Rate. In der Gruppe mit abnormaler Plazentation war die Detektionsrate für die Totgeburt <32 SSW höher als für diejenigen ≥37 SSW (71% vs 46%;P=0.031).<sup>260</sup> (LoE 2a)

Eine weitere Studie an 76.897 Einlingsschwangerschaften @ 11-13<sup>+6</sup> SSW berichtete 76.629 Lebendgeburten und 268 (0.35%) antepartuale Totgeburten. Es waren 157 (59%) Folge einer gestörten Plazentation, Plazentainsuffizienz und intrauterinen Wachstumsrestriktion und 111 (41%) Folge anderer oder unerklärter Gründe. Es wurden die mütterlichen Hintergrundsrisiken,



fetale Nackentransparenz, Ductus venosus Pulsatilitätsindex für Venen (DV-PIV), A. uterina Pulsatilitätsindex (UtA-PI) und das mütterliche freie  $\beta$ -humanes Chorion Gonadotropin und Schwangerschafts-assoziierte Plasma Protein-A (PAPP-A) erhoben. Die wichtigsten Prädiktoren für Totgeburt waren mütterliche Faktoren, PAPP-A, UtA-PI und DV-PIV. Ein Modell, welches diese Variablen kombinierte, konnte **40%** aller Totgeburten und **55%** derjenigen in der Folge einer gestörten Plazentation und Plazentainsuffizienz detektieren, für eine Falsch Positiv Rate von **10%**. In der Gruppe mit abnormaler Plazentation war die Detektionsrate für die Totgeburt <32 SSW höher als für diejenigen  $\geq 37$  SSW (64% vs 42%).<sup>261</sup> (LoE 2a)

#### 7.4 Prävention von Präeklampsie und Wachstumsrestriktion

In einer prospektiv randomisierten doppel-verblindeten Studie @ 11-13<sup>+6</sup> SSW wurden 26.941 Frauen mit dem Algorithmus der FMF gescreent. In die ASS Gruppe wurden 798 und in die Placebogruppe 822 Frauen randomisiert.

Eine **Preterm Präeklampsie** <37 SSW trat bei 13/798 Teilnehmern (1.6%) der ASS Gruppe und 35/822 (4.3%) in der Placebogruppe auf (Odds Ratio in der Aspirin Gruppe 0.38; 95% CI, 0.20 bis 0.74; P = 0.004). Eine Preterm Präeklampsie <34 SSW war in der ASS Gruppe 3/798 (0.4%) und in der Placebogruppe 15/822 (1.85%) (Odds Ratio 0.18; 95% CI, 0.03-1.03).

Eine **fetale Wachstumsrestriktion** trat bei 7/785 Teilnehmern (0.9%) in der ASS Gruppe und in 14/807 (1.7%) in der Placebogruppe auf (OR 0.53, 95% CI 0.16–1.77).<sup>262</sup> (LoE 1b)

In Hoch-Risiko Kollektiven (cut off >1:100 mit dem Risikoalgorithmus der Fetal Medicine Foundation @ 11-13<sup>+6</sup> SSW) kann das Aspirin 150mg <16 SSW bis 36<sup>+0</sup> SSW täglich abends das Risiko des späteren Auftretens einer Präeklampsie auf 38% <37 SSW und 18% <34 SSW verringern, das Risiko einer Wachstumsrestriktion sinkt auf 53%.

7.3	Empfehlung
Empfehlungsgrad: <b>A</b>	Schwangere mit einem Präeklampsie Risiko von >1:100 durch den Algorithmus der Fetal Medicine Foundation @11-13 <sup>+6</sup> SSW sollen ab sofort mit <b>Aspirin 150mg</b> jeden Abend bis 36 <sup>+0</sup> SSW therapiert werden.
Evidenzgrad: <b>1b</b>	Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559. Epub 2017 Jun 28.
	starker Konsens (12/12)

Zu dieser Empfehlung 7.3 hat die Gynecologie Suisse ein Sondervotum beantragt (s.a. Addendum Sondervotum SGUMGG, SGGG im Leitlinienreport).

Dieses erfolgreiche Konzept der primären Prävention ist eines der Hauptargumente für ein Ersttrimester-Screening @ 11-13<sup>+6</sup> SSW.

Ein jüngerer systematischer Review bestehend aus 3 RCTs untersuchte die Wirkung von vaginalem mikronisiertem Progesteron ab dem ersten Trimenon auf hypertensive Schwangerschaftskomplikationen und auf die Präeklampsie. Vaginales Progesteron ab dem ersten Trimenon senkte das Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (Risk Ratio [RR] 0.71, 95% CI 0.53–0.93, 2 RCTs, n = 4431 Frauen, I<sup>2</sup> = 0%; moderate Evidenz) und

Präeklampsie (RR 0.61, 95% CI 0.41–0.92, 3 RCTs, n = 5267 Frauen,  $I^2 = 0\%$ ; moderate Evidenz), verglichen mit Placebo.<sup>263</sup>

Die Subgruppenanalyse zeigte einen Vorteil von 400mg Progesteron zweimal täglich (RR 0.74, 95% CI 0.55–0.99, 1 RCT n = 4153 Frauen), während die einmalige tägliche Gabe zu keiner Reduktion hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen führte (RR 0.53, 95% CI 0.24–1.15, 1 RCT, 14 n = 278 Frauen).<sup>263</sup>

Wurde das vaginale Progesteron im zweiten oder dritten Trimenon begonnen, führte es zu keiner Reduktion der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen oder Präeklampsie.<sup>263</sup>

## 8 Screening für Frühgeburt @ 11-13<sup>+6</sup> SSW

Frühgeburt (<37<sup>+0</sup> SSW) ist ein schwerwiegender Risikofaktor für die kindliche Morbidität und Mortalität und die häufigste Ursache einer geistigen Entwicklungsverzögerung. Insbesondere frühgeborene Kinder <28<sup>+0</sup> SSW haben eine hohe perinatale Mortalität und die überlebenden Kinder eine hohe perinatale und Langzeitmorbidity.

Die Frühgeburtenrate liegt in Deutschland (2020) bei 8%<sup>264</sup>, in Österreich (2020) bei 7.2%<sup>265</sup> und in der Schweiz (2021) bei 6.3%.<sup>266</sup>

Dieses Kapitel stellt die Frage, ob ein Screening für Frühgeburt im ersten Trimenon möglich ist und ob es eine Intervention gibt die das spätere Risiko einer Frühgeburt senkt.

Es wurde eine PICO Frage zum Screening für Frühgeburt und eine weitere zur Prävention der Frühgeburt gestellt (PICO Fragen 6.1 und 6.2).

S.a. [AWMF 015-025 S2k LL S2k-Leitlinie Prävention und Therapie der Frühgeburt](#).

### 8.1 Screening

Hierzu wurde nach systematisch nach **prädiktiven Parametern** im **Ultraschall** und in der **Biochemie** gesucht. Es wurden die Outcome Parameter Fehlgeburt und Frühgeburt sowie neonatales Outcome gesucht.

Es fanden sich fünf systematische Reviews<sup>242,267-270</sup> sowie eine Serie von Kohortenstudien mit z.T. hohem LoE.

Der wichtigste Parameter im Ultraschall ist die Cervixlänge<sup>271-277</sup>, die wichtigsten biochemischen Parameter entstammen der Ersttrimester-Serumbiochemie.<sup>273,274,278-281</sup> Weitere Ansätze betreffen den BMI<sup>282</sup> die mütterliche Hämodynamik<sup>283</sup> sowie das Scheidenmilieu.<sup>284</sup>

Anschließend wurde systematisch nach **konservativen** und **chirurgischen Interventionen** gesucht, die bereits im ersten Trimenon präventiv oder therapeutisch durchführbar sind. Es wurde nach dem Outcome Parameter Schwangerschaftsalter bei Geburt sowie dem neonatalen Outcome gesucht.

Es fanden sich vier systematische Reviews und Meta Analysen<sup>285-288</sup>, 10 RCTs<sup>289-298</sup> sowie eine Kohortenstudie.

### Ultraschall

#### Cervix-Länge

Die Assoziation zwischen der Zervixlänge im ersten Trimenon und Frühgeburt wurde in prospektiven Kohortenstudien untersucht, zeigte jedoch einen niedrigen prädiktiven Wert. Zudem war die Vergleichbarkeit der Studien durch unterschiedliche Endpunkte eingeschränkt (Frühgeburt <37, <35 oder <34 SSW).<sup>271,272,275-277,299</sup> Wurde ein cut off von 25mm im ersten Trimenon verwendet, lag die Sensitivität zwischen 14% und 50%.<sup>277,299</sup>

Greco untersuchte die Cx Länge durch vaginalen US von 9974 Schwangerschaften im ersten Trimenon in Kombination mit mütterlichen Faktoren. Die Häufigkeit der Frühgeburt <34 SSW war 104/9974 (1%) und 34-36 SSW 213/9974 (2.1%). Sie fand eine Detektionsrate von 54.8% (95% CI 44.7-64.6) für eine falsch-positiv Rate von 10%, für eine Cx Länge <28mm.<sup>275</sup>

Wulff untersuchte die Cx Länge zwischen 11-13<sup>+6</sup> (n=3477), 19-21 und 23-24 SSW (n=3232 zu allen drei Zeitpunkten). Eine kurze Cx bei 19-24 SSW war je wahrscheinlicher, desto kürzer die Cx im ersten Trimenon gewesen war: 9-fach höheres Risiko im zweiten Trimenon mit einer Cx <25mm vs 35mm im ersten (17% vs 2%). Sie konnte eine kurze Cx im zweiten Trimenon in 50% (FPR 10%) durch Messung im ersten vorhersagen. Dennoch hätten 1500 Schwangere eine Cx Messung bei 19-21 SSW benötigt, um einen Fall von Frühgeburt <34 SSW zu verhindern.<sup>277</sup>

## Cervix-Elastographie

Chen zeigte an 339 Schwangeren, davon 24 mit vorausgegangener Cx Insuffizienz, eine signifikant weichere vordere Muttermundslippe (0.15%), eine signifikante Verkürzung der Cx (<35.5mm) sowie einen weiteren Cervixkanal (>5.75mm) in der Frühgeburtsgruppe. Die Sensitivität und Spezifität der Elastographie der vorderen Muttermundslippe war höher (OR 53.8) als die der Cervixlänge und -Weite.<sup>300</sup>

Feng untersuchte an 2316 Schwangerschaften von 11-13<sup>+6</sup> SSW zwei Methoden der Cx Längenmessung (eine Messung Cx-Länge-s, zwei Messungen über die Kurvatur Cx-Länge-t) sowie die Scherwellen-Elastographie der vorderen Muttermundslippe. Die höchste Prädiktion der Frühgeburt <34 SSW ergab sich aus der Kombination aus Cx-Länge-t und einer vorangegangenen Frühgeburt. In dieser Subgruppe erhöhte ein mittlerer Elastographie Score MoM <10. Perzentile das Frühgeburtsrisiko <34 SSW um 7.8 (RR 7.8, 95% CI 2.1-28.6), die Detektionsrate betrug 44.4% für eine FPR von 9% (LoE 2b).<sup>301</sup>

8.1	Statement
Empfehlungsgrad: <b>B</b>	Die Detektionsrate der Frühgeburt durch die vaginale Ultraschallmessung der Cervix @11-13 <sup>+6</sup> SSW ist 54.5% (FPR 10%) für einen cut off von 28mm.  Die Elastographie der vorderen Muttermundslippe hat eine höhere OR (53.8) als die Cervixlänge und -weite.
Evidenzgrad: <b>1b</b>	Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. First-Trimester Screening for Spontaneous Preterm Delivery with Maternal Characteristics and Cervical Length Fetal Diag Ther   2012 DOI: 10.1159/000335686  Chen C-Y, Chen C-P, Sun F-J. Assessment of the cervix in pregnant women with a history of cervical insufficiency during the first trimester using elastography AOGS 2020;99:1497–1503. DOI: 10.1111/aogs.13942
	starker Konsens (11/11)

Zu diesem Statement 8.1 hat die Gynecologie Suisse ein Sondervotum beantragt (s.a. Addendum Sondervotum SGUMGG, SGGG im Leitlinienreport).

## Biochemischen Marker

### Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A)

Die systematische Literaturrecherche hat drei systematische Reviews und Meta-Analysen ergeben, welche auf Beobachtungsstudien basieren.<sup>242,269,270</sup> Das PAPP-A allein besitzt eine schwache Prädiktion für Frühgeburt.

### freies beta-HCG (f-βhCG)

Die systematische Literaturrecherche hat zwei systematische Reviews / Meta-Analysen ergeben.<sup>242,269</sup> Niedrige freie β-HCG-Spiegel (<0.5 MoM) sind mit einem Frühgeburtsrisiko assoziiert. Das freie β-HCG allein besitzt eine schwache Prädiktion für Frühgeburt.

### Placental Growth Factor (PLGF)

Eine systematischer Review hat eine geringe Prädiktion für den Placental Growth Faktor und Frühgeburt gezeigt.<sup>242</sup>

### Placenta Protein 13 (PP13)

Eine Meta-Analyse von zwei Kohortenstudien fand eine schwache Prädiktion von PP13 und Frühgeburt. Die Sensitivität für die Geburt <37<sup>+0</sup> SSW ist 51%, die Spezifität 88%.<sup>242</sup> Das PP13 ist in seiner Screeningperformance nicht besser als das PAPP-A.<sup>274</sup>

## Vitamin D

Ein systematischer Review basierend auf neun Beobachtungsstudien mit mehr als 250.000 Schwangeren fand keine Assoziation von Vitamin D Mangel und Frühgeburt.<sup>267</sup>

8.2	Statement
Empfehlungsgrad: <b>A</b>	Das PAPP-A, f-bhCG, PLGF und PP13 @11-13 <sup>+6</sup> SSW besitzen jeweils eine geringe Prädiktion für Frühgeburt, für das PP13 ist die Sensitivität 51% und die Spezifität 88% (Frühgeburt <37 SSW). Vitamin D Mangel @11-13 <sup>+6</sup> SSW erhöht nicht das Risiko für Frühgeburt.
Evidenzgrad <b>1a</b>	Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock J-A, Désilets VA, Gagnon A, Johnson J-A, Langlois S, Summers A, Wilson RD, Wyatt P. Obstetrical Complications Associated With Abnormal Maternal Serum Markers Analytes JOGC 2008 DOI: 10.1016/s1701-2163(16)32973-5  Stout MJ, Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. First trimester serum analytes, maternal characteristics and ultrasound markers to predict pregnancies at risk for preterm birth Placenta 2013 DOI: 10.1016/j.placenta.2012.10.013  Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Child 2015 DOI: 10.1186/s12884-015-0608-y  Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby M. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis Prenat Diagn 2017 DOI: 10.1002/pd.5001  Lian RH, Qi P-A, Yuan T, Yan P-J, Qiu W-W, Wei Y, Hu Y-G, Yang K-H, Yi B. Systematic review and meta-analysis of vitamin D deficiency in different pregnancy on preterm birth Medicine 2021 DOI: 10.1097/md.00000000000026303
	starker Konsens (11/11)

## Maternale und sonographische Parameter

Die Kombination von Einzelparametern kann die Sensitivität und Spezifität des Screenings für Frühgeburt erhöhen.

Parra-Cordero fand für die Cx Länge in Kombination mit dem Aa. uterina PI bds eine Sensitivität von 26% für eine falsch positiv Rate von 8%.<sup>276</sup>

Sananes erreichte durch ein Modell basierend auf mütterlichem Alter, BMI, Rauchen und Geburtenanamnese eine Sensitivität von 23.3 % für eine falsch positiv Rate von 10%, für eine Frühgeburtenrate von 1188/31834 (3.7%) <37 SSW.<sup>281</sup>

Jellife-Pawlowski fand, dass ein PAPP-A MoM <5. Perzentile und erhöhtes Inhibin-A und AFP ein erhöhtes Risiko für Frühgeburt < 30 SSW aufweist (RR 24.4), während der Combined Test allein nicht mit Frühgeburt assoziiert war.<sup>302</sup>

## Mütterliche Hämodynamik

Khalil untersuchte die mütterliche Hämodynamik Schwangerer mit Frühgeburt. Sie fand dass solche mit iatrogener Frühgeburt (Präeklampsie), jedoch nicht solche mit spontaner Frühgeburt, einen erhöhten aortalen systolischen RR (SBPAo) und arterielle Steifheit besitzen, wie durch die

Pulswellen Geschwindigkeit (PWV) sowie den Augmentations Index (Alx) festgestellt werden kann.<sup>283</sup>

### **Bakterielle Vaginose**

Donders untersuchte 759 Schwangere im ersten Trimenon, solche mit normaler Vaginalflora hatten ein 75% niedrigeres Risiko für eine Frühgeburt <35 SSW [(OR) 0.26, 95% confidence interval (CI) 0.12–0.56)]. Frühgeburten >24<sup>+6</sup> SSW waren häufiger, wenn Mycoplasma hominis vorlag [Frühgeburt (OR) 13.3; 95% (CI) 3.2-55)].<sup>284</sup>

## **8.2 Ersttrimester Prävention und Therapie von Frühgeburten @11-13<sup>+6</sup> SSW**

Die systematische Literaturrecherche identifizierte 4 systematische Reviews/Meta-Analysen, 10 RCT und eine Beobachtungsstudie.

### **Progesteron (vaginal, i.m., oral)**

#### *Systematische Reviews*

Saccone fand in einem systematischen Review von 10 RCTs an 1586 Fällen eine Reduktion rezidivierender Fehlgeburten (RR 0,72; CI 0,53-0,97) und geringe Erhöhung der Lebendgeburten (RR 1,07; CI 1,02-1,15) durch Progesteron. Keine der Substanzen / Applikationsformen hatte einen Vorteil (LoE 1a).<sup>288</sup>

Wahabi untersuchte in einem Cochrane Review 7 RCTs mit 696 Fällen. Die orale, nicht jedoch vaginale, Gestagenbehandlung reduzierte das Fehlgeburtsrisiko (RR 0,46; CI 0,47-0,87), Gestagene hatten keinen Effekt auf das Frühgeburtsrisiko (RR 0,86; CI 0,52-1,44) (LoE 1a).<sup>286</sup>

Haas fand in einem Cochrane Review mit 12 RCTs an 1856 Fällen eine geringe Reduktion der Fehlgeburten von 27.5% auf 20.1% (RR 0.73) durch Progesteron (LoE 1a).<sup>285</sup>

Devall fand in einem Cochrane systematischen Review von 7 RCTs mit 5682 Schwangeren zur Effektivität des Progesterons für die Prävention von Aborten (<24SSW), dass Progesteron wahrscheinlich wenig oder keinen Effekt auf die Lebendgeburtenrate von Frauen mit drohender oder rekurrirender Fehlgeburt besitzt. Vaginales micronisiertes Progesteron kann die Lebendgeburten bei einer Vorgeschichte von Fehlgeburten und Blutung in der Frühschwangerschaft erhöhen (LoE 1a).<sup>287</sup>

#### *RCTs*

Alimohamadi untersuchte 160 Schwangere mit drohender Fehlgeburt bei 12-14 SSW. Es wurde 2x200mg Progesteron vaginal für 1 Woche verabreicht, kein signifikanter Effekt für die Früh- (16,9 vs. 19,7%) und Fehlgeburtenraten (16,9 vs 14,0%)(LoE 1b).<sup>289</sup>

Kumar untersuchte 522 Schwangere und verabreichte 2x10mg Dehydrogesteron oral bis 20 SSW. Es kam zu einer signifikanten Abnahme der Fehlgeburten (RR 0,41) und höheres Gestationsalter bei Geburt (LoE 1b).<sup>295</sup> Die Studie wurde zurückgezogen.

Coomarasamy erhöhte an 836 Schwangeren die Dosis auf 2x400mg Progesteron vaginal von 6 bis 12 Wochen, fand jedoch keine Zunahme der Lebendgeburten nach 24 SSW (RR 1,04; CI 0,94-1,15) (LoE 1b).<sup>292</sup> Wurde bei Blutung vor 12 SSW bis 16 SSW 2x400mg Progesteron 4153 Schwangeren verabreicht, zeigte sich keine Erhöhung des SS Alters nach 12 SSW oder der Lebendgeburten ab 34 SSW(LoE 1b).<sup>293</sup>

Chan gab 406 Schwangeren 40mg Dehydrogesteron oral gefolgt von 10mg oral 3xtäglich vs Placebo, es zeigte sich keine Verringerung der Fehlgeburten vor 20 SSW (12,8 vs. 14,3%; RR 0,90) (LoE 1b).<sup>291</sup>



Im weiteren wurden eine Serie von RCTs bei drohender Frühgeburt im ersten Trimenon analysiert (LoE2b).

El-Zibdeh & Yousef: n=146, 2x10mg Dehydrogesteron oral für 1 Woche nach Sistieren der Blutung, signifikante Reduktion der Fehlgeburten (17,5 vs. 25,0%)(LoE 2b).<sup>294</sup> Palagiano: n=50, 90mg Progesteron vaginal über 5 Tage, abnehmende Wehenfrequenz und Schmerzen (LoE 2b).<sup>296</sup> Siew: n=141, entweder orales Progesteron (Utrogestan) 2x200mg oder Duphaston 10mg zweimal täglich, für zwei Wochen, kein Unterschied der Fehlgeburten vor 16 SSW oder der Blutungsintensität (LoE 2b).<sup>297</sup> Yassaee: n=60, 400mg Progesteron SPP vaginal bis Sistieren der Blutung, verringerte Fehlgeburtenrate (nicht signifikant) (LoE 2b).<sup>298</sup>

8.1	Empfehlung	
Empfehlungsgrad: <b>A</b>	Schwangeren nach Frühgeburt, Blutung oder verkürzter Cx kann im ersten Trimenon orales oder vaginal micronisiertes Progesteron angeboten werden.	
Evidenzgrad: <b>1A</b>	Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials Fertil Steril .2017 Feb;107(2):430-438.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031.Epub 2016 Nov 22.	
	<b>starker Konsens (11/11)</b>	

### Aspirin

Blomquist gab 400 Schwangeren mit mindestens drei Fehlgeburten in Folge 75mg Aspirin im ersten Trimenon. Lebendgeburten waren jeweils 83.0% (n = 166) und 85.5% (n = 171) in der ASS und Placebogruppe (P = 0.58) (LoE 1b).<sup>290</sup>

### Cerclage

Groom führte an 39 Schwangeren mit drohender Fehlgeburt eine elektive Cerclage im 1. Trimenon durch, 14 der 39 Kontrollen erhielten im Verlauf ebenfalls eine Cerclage bei progredienter Cx Verkürzung <15mm. Es zeigte sich kein Unterschied für das Schwangerschaftsalter bei Geburt <24, 24-32 und 32-37 SSW. Überleben war 83% in der elektiven Cerclage Gruppe und 87% für die Kontrollen. Die Autoren dieser Kohortenstudie kamen zu dem Schluss, dass serieller US diejenigen Schwangerschaften identifizieren kann, die einen Benefit von einer Cerclage haben.<sup>303</sup>

### Früher totaler Muttermundverschluss (fTMMV)

Die systematische Literaturrecherche identifizierte keine Studien aus dem ersten Trimenon für den frühen totalen Muttermundverschluss (cervical closure operation).

### Pessar

Die systematische Literaturrecherche identifizierte keine Studien aus dem ersten Trimenon für das (Arabin)-Cervix-Pessar.

### 8.3 Ersttrimester-Screening für Spätgeburt @ 11-13<sup>+6</sup> SSW

Ersttrimester Ultraschall verringert substantiell die Häufigkeit unnötig in der Übertragung durchgeführter Einleitungen (RR 0.59, 95% CI 0.42 to 0.83).<sup>304</sup> Dies unterstreicht die zentrale Bedeutung der Datierung der Schwangerschaft durch die Scheitel-Steiss-Länge @ 11-13<sup>+6</sup> SSW.

## 9 Screening für Abnormal Invasive Placenta (AIP) & Placenta Accreta Spectrum (PAS) @ 11-13<sup>+6</sup> SSW

### 9.1 Narbenschwangerschaft und Plazenta-Anomalien

Die pränatale Diagnose einer abnormal invasiven Plazenta, Plazenta percreta oder einer Sektionarbschwangerschaft hat gravierende Folgen für das Management der Schwangerschaft und der Geburt. Sie ermöglicht es, Vorkehrungen zu treffen, um möglichen Komplikationen zu begegnen.

Es wurde eine PICO Frage zu abnormally invasive placenta (AIP) und Placenta accreta Spectrum (PAS) und eine weitere zu Vasa praevia und Insertio velamentosa gestellt (PICO Fragen 4.3, 4.4).

Zu AIP und PAS wurden eine Meta-Analyse (LoE 2a), kein RCT und 29 Kohortenstudien identifiziert. Zu Vasa praevia und Insertio velamentosa wurden 2 systematische Reviews (LoE 3a), keine RCT und 6 Beobachtungsstudien gefunden.

### 9.2 Die abnormal invasive Plazenta (AIP) und das Plazenta accreta Spektrum (PAS)

D'Antonio<sup>305</sup> untersuchte, ob im ersten Trimenon der Schwangerschaft im Ultraschall Zeichen festgestellt werden können, die eine abnormal invasive Plazenta nahelegen. Er schloss sieben Studien mit 551 Schwangerschaften ein. Es wurden in 91.4% (95% CI 85.8-95.7) der Fälle, die sich im follow up als AIP bestätigten, mindestens eines der Zeichen einer AIP identifiziert. Das häufigste Zeichen im ersten Trimenon, in 82.4% (95% CI 46.6-99.8), war eine **tief (kaudal) liegende Implantation des Gestationssackes** in der Nähe der alten Sektionarbe.

**Hypoechogene Lacunen** innerhalb der Plazenta wurden in 46.0% (95% CI 10.9-83.7) und eine **verringerte Myometriumsdicke** in 66.8% (95% CI 45.2-85.2) der Fälle von AIP entdeckt.

Schwangerschaften mit einer tief (kaudal) liegenden implantation des Gestationssackes hatten anschließend ein signifikant höheres Risiko, eine AIP zu entwickeln (OR: 19.6, 95% CI 6.7-57.3). Die **Sensitivität** und **Spezifität** war jeweils **44.4%** (95% CI 21.5-69.2) und **93.4%** (95% CI 90.5-95.7) (LoE 2a).

Bhatia<sup>306</sup> fanden an 502 Schwangerschaften ein PAS nach Sectio mit einer **Sensitivität** von 100% und **Spezifität** von 95%, der **PPV** betrug 17, der **NPV** 100%, die **LR+** 21,33 (LoE 1b).

Panaiotova<sup>307</sup> untersuchte 22 604 Einlingsschwangerschaften zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW. Frauen mit tiefem Plazentasitz oder Voroperationen am Uterus, 1298 (6%), wurden zu den Zeitpunkten 12-16, 20-24 und 28-34 SSW nachuntersucht. Zu jedem Zeitpunkt wurde im Ultraschall nach folgenden Hinweiszeichen einer AIP gesucht: **Sectionarbe nicht darstellbar, Unterbrechung der Blasenwand, dünnes retroplazentare Myometrium, intraplazentare Lakunen**, Vorhandensein von **retroplazentarem arteriellem throphoblastischem Blutfluss, irreguläre Plazentagefäße** (dreidimensionaler power-Doppler). Zum Zeitpunkt 11-13<sup>+6</sup> SSW wurde in 14 Fällen wurde die Diagnose AIP pränatal gestellt, in 13 Fällen konnten sie bei Geburt bestätigt werden. In der übrigen Population wurden keine Fälle von AIP gefunden (LoE 1b).



9.1	Empfehlung	
<b>Empfehlungsgrad A</b>	Bei Indikation für ein Screening für AIP / PAS zwischen 11-13 <sup>+6</sup> SSW sollte auf folgende Parameter geachtet werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sectionarbe nicht darstellbar</li> <li>• Unterbrechung der Blasenwand</li> <li>• dünnes retroplazentare Myometrium</li> <li>• intraplazentare Lakunen</li> <li>• retroplazentarer arterieller throphoblastischer Blutfluss</li> <li>• irreguläre Plazentagefäße</li> </ul>	
<b>Evidenzgrad 1b</b>	D'Antonio F, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Buca D, Forlani F, Minneci G, Foti F, Manzoli L, Liberati M, Acharya G, Cali G. First-trimester detection of abnormally invasive placenta in high-risk women: systematic review and meta-analysis. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2018 Feb;51(2):176-183. doi: 10.1002/uog.18840.  Panaiotova J, Tokunaka M, Krajewska K, Zosmer N, Nicolaidis KH. Screening for morbidly adherent placenta in early pregnancy. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2019 Jan;53(1):101-106. doi: 10.1002/uog.20104.	
	<b>starker Konsens (11/11)</b>	

## 10 Screening für Insertio velamentosa & Vasa praevia @ 11-13<sup>+6</sup> SSW

### 10.1 Insertio velamentosa und Vasa praevia

Ruiter untersuchte 442.633 Schwangerschaften mit 138 Fällen von Vasa praevia<sup>308</sup> sowie 569.410 Schwangerschaften mit 325 Fällen.<sup>309</sup> Somit ist die Häufigkeit 0.6/1000. Keine der von ihm eingeschlossenen Kohortenstudien war aus dem ersten Trimenon (LoE 3a).

Drei Kohortenstudien untersuchten den Nabelschnuransatz im ersten Trimenon. Derisbourg<sup>310</sup> beobachtete eine tiefe Nabelschnurinsertion in 192/1620 (11.9%) Schwangerschaften, was das Risiko für eine Insertio Velamentosa erhöhte (OR 6,67; CI 2,67-16,63), jedoch ohne Konsequenzen auf das neonatale Outcome blieb (LoE 1b).

Hasegawa<sup>311</sup> fand an 340 Schwangerschaften, dass eine Nabelschnurinsertion im untersten Dritten des Uterus gehäuft mit Auffälligkeiten der Plazenta und Nabelschnur assoziiert war (Insertio velamentosa, akzessorische Plazenten) (LoE 1b). Hasegawa<sup>312</sup> fand außerdem bei 139/1280 (10.6%) Schwangerschaften im ersten Trimenon einen tiefen Nabelschnuransatz als Hinweis für Vasa praevia. Die Häufigkeit der Plazenta praevia war 4.7% vs 1.3% (RR 3.5, 95% CI 1.3–9.1), die Insertio velamentosa 7.2% bei tiefem Sitz und 0.9% der Kontrollen (RR 8.1, 95% CI 3.4–19.6). Es wurden drei Fälle von (2.2%) von Vasa praevia beobachtet, jedoch keine in der Kontrollgruppe (P = 0.001) (LoE 1b).

Bei tiefer Insertion der Nabelschnur im ersten Trimenon ist ein Screening auf Vasa praevia im ersten und frühen zweiten Trimenon und follow up im zweiten Trimenon sinnvoll.

<b>10.1</b>	<b>Empfehlung</b>	
<b>Empfehlungsgrad A</b>	Bei tiefer Insertion der Nabelschnur im ersten Trimenon <i>sollte</i> im ersten und frühen zweiten Trimenon ein Screening mit vaginalen Ultraschall und Farbdoppler für Vasa Praevia erfolgen.	
<b>Evidenzgrad 1b</b>	<p>Derisbourg S, Boulay A, Lamy C, Barlow P, Van Rysselberge M, Thomas D, Rozenberg S, Daelemans C. First trimester ultrasound prediction of velamentous cord insertions: a prospective study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021 Aug;34(16):2642-2648. doi: 10.1080/14767058.2019.1670797.</p> <p>Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, Okai T. Velamentous cord insertion: significance of prenatal detection to predict perinatal complications. Taiwan J Obstet Gynecol. 2006 Mar;45(1):21-5. doi: 10.1016/S1028-4559(09)60185-6. PMID: 17272203</p> <p>Hasegawa J, Nakamura M, Sekizawa A, Matsuoka R, Ichizuka K, Okai T. Prediction of risk for vasa previa at 9-13 weeks' gestation. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Oct;37(10):1346-51. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01525.x. PMID: 21564407</p>	
	<b>starker Konsens (11/11)</b>	

## 11 Screening für Diabetes mellitus und LGA @ 11-13<sup>+6</sup> SSW

### 11.1 Ersttrimester-Screening für abnormalen Glukosemetabolismus

Eine Schwangerschaft ist mit ausgeprägten Veränderungen des Metabolismus assoziiert welche das Wachstum des Kindes ermöglichen. Nach einem initial anabolischen Stadium verursacht ein physiologisch sinnvoller Anstieg der Insulinresistenz die Verfügbarkeit von metabolischen Substraten für den Feten.<sup>313</sup>

Eine bei adipösen Frauen häufig auftretende prä-existente Insulinresistenz erhöht das Risiko für Gestationsdiabetes und einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang für das Kind.<sup>314</sup>

Das Insulin regt anabole Prozesse in Muskulatur, Leber und Fettgewebe an und hemmt katabole Prozesse wie den Glykogen und Fettabbau. Insulin steigert die Biosynthese von Glykogen, Fettsäuren und Proteinen und regt auch die Glykolyse an. Eine wichtige Insulinwirkung ist die Förderung der Aufnahme von Glucose, einigen anderen Zuckern und Aminosäuren in Muskel- und Fettzellen.<sup>315</sup>

Viele Insulineffekte sind denen des Adrenalins und Glucagons entgegengesetzt. Adrenalin und Glucagon signalisieren Glucosemangel, während Insulin signalisiert, daß Glucose im Überschuß vorhanden ist.<sup>315</sup>

Eine prospektive Kohortenstudie (eine Sekundäranalyse des UK Pregnancies Better Eating and Activity Trial (UPBEAT), in der 1555 adipöse Schwangere randomisiert wurden), hat die mit GDM assoziierten Metabolite zwischen 15<sup>+0</sup> und 18<sup>+6</sup> SSW und bei 27<sup>+5</sup> SSW zum Zeitpunkt des oGTT nach unterschiedlichen Lifestyle Interventionen untersucht (Verhaltensintervention basierend auf Schwangerenvorsorge oder Schwangerenvorsorge allein). Die primären Outcomes (GDM und LGA Kinder) waren nicht unterschiedlich. Frauen, die GDM entwickelten, hatten jedoch einen höheren BMI und höheren systolischen RR und waren älter. Frauen, die anschließend GDM entwickelten, zeigten bereits 10 Wochen vor der Diagnose eines GDM um 28 SSW einen abnormalen Metabolismus (Lipoproteine (VLDL, LDL, HDL), Fettsäuren, die Glukosehomöostase, Aminosäuren und Ketonkörper, Transaminasen, Adipokine und Entzündungsmarker). Der Gestationsdiabetes mellitus ist daher sehr frühzeitig mit komplexen metabolischen Veränderungen assoziiert (LoE 1b).<sup>316</sup>

Dies stellt die Rationale dar, bereits bei 11-13<sup>+6</sup> SSW dafür zu Screenen und bei hohem Risiko eine Prävention oder Therapie zu beginnen, um spätere Komplikationen zu senken (LoE 1b).<sup>316</sup>

Es wurde eine PICO Frage zum Screening für GDM gestellt. Eine weitere PICO Frage wurde zum Screening der nicht-diabetogenen Makrosomie gestellt (PICO Fragen 5.1 und 5.2).

Im Folgenden wird eine Übersicht über die vorliegende Evidenz gegeben, es werden Handlungsempfehlungen formuliert und Forschungsfragen gestellt.

### 11.2 Screening für GDM / iGDM @ 11-13<sup>+6</sup> SSW

Die [AWMF 057-008 S3 Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus \(GDM\), Diagnostik, Therapie und Nachsorge](#) (2018) verwendet im ersten Trimenon Nüchternblutzucker und das HBA1c für das GDM Screening.<sup>317</sup>

Die systematische Literaturecherche hat einen RCT ergeben, der verschiedene Screeningtests im ersten Trimenon verglichen hat: Nüchternglukose, 2-Schritt 50g Glukosebelastungstest, 75g Glukosetoleranztest (oGTT). Die Diagnose GDM wurde zwischen 24 und 28 SSW durch einen zweistufigen 50g oGTT gestellt. Der 75g oGTT identifizierte einen GDM im ersten Trimenon in 11.3%, Sensitivität 87.1%, Spezifität 100%, PPV 100%, NPV 98.1% und war damit allen anderen Methoden überlegen.<sup>318</sup>

Indikationen für ein GDM Screening sind z.B. eine vorangegangene Schwangerschaft mit GDM, ein LGA Fetus in einer früheren Schwangerschaft oder andere Faktoren, die das Risiko für einen GDM erhöhen.

11.1	Empfehlung
Empfehlungsgrad: <b>B</b>	Wird ein GDM Screening im ersten Trimester durchgeführt, <i>soll</i> dies durch einen 75g oGTT erfolgen.
Evidenzgrad <b>1b</b>	Yeral MI, Ozgu-Erdinc AS, Uygun D, Doga Seckin K, Fatih Karsli M, Nuri Danisman A. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester, comparison of fasting plasma glucose, two-step and one-step methods: a prospective randomized controlled trial. Endocrine. 2013. DOI 10.1007/s12020-013-0111-z
	starker Konsens (10/10)

Zu dieser Empfehlung 11.1 hat die Gynecologie Suisse ein Sondervotum beantragt (s.a. Addendum Sondervotum SGUMGG, SGGG im Leitlinienreport).

Die Literatursuche hat zusätzlich weitere 6 systematische Reviews und Metaanalysen identifiziert.<sup>319–324</sup> Es wurden zudem weitere 8 Kohorten- bzw. Beobachtungsstudien aufgenommen (LoE 1b).

Allgemeine Faktoren wie das mütterliche **Alter**, die **ethnische Herkunft**, ein **vorausgegangener GDM**, der Ersttrimester **BMI** und **systolische Blutdruck** (SBP) sind alle signifikant mit einem GDM assoziiert. Das **Alter**, der **BMI** und **SBP** sind zudem mit dem oralen Glukose Toleranztest assoziiert (LoE 1b).<sup>325,326</sup> Auch das **freie beta hCG** und **PAPP-A** wurde bei verringerten Spiegeln mit der Diagnose GDM assoziiert (LoE 3a, 3a).<sup>321,324</sup>

Ein **Random Plasma Glucose (RPG)** Spiegel im ersten Trimenon zeigt eine bessere Prädiktion, als der BMI und das mütterliche Alter allein (LoE 1b).<sup>327</sup> Das **HbA1c** und **SHBG** sind schwache Prädiktoren eines GDM im zweiten oder dritten Trimenons (LoE 1b).<sup>328</sup>

**Adiponectin** war im ersten Trimenon bei Schwangeren reduziert, die später GDM entwickelten, während Leptin **Spiegel** erhöht waren (LoE 2a).<sup>319</sup>

Ein hoher **Triglyceride–Glucose (T/Gly) Index** ist ebenfalls mit einem späteren Gestationsdiabetes (GDM) assoziiert, insbesondere bei Asiatinnen (LoE 3a).<sup>323</sup> Die **Fettsäure Bindungsprotein-4** (FABP4) Konzentrationen im ersten Trimenon sind mit GDM assoziiert (LoE 1b).<sup>329</sup>

**Haptokine** (ausgewählte Hepatokine einschließlich FGF21, Fetuin-A, Afamin, Adropin, Ficolin-3, Selenoprotein P, ANGPTL4 und AGF) wurden für eine Risikoerhöhung für GDM untersucht, zeigten jedoch eine geringe Prädiktion (LoE 3a).<sup>320</sup>

Ein hoher Wert für Serum **Harnstoff-Stickstoff**, Blood Urea Nitrogen (BUN) >3.5 vs <2.5 mmol/l ist signifikant mit einem erhöhten GDM Risiko assoziiert (LoE 1b).<sup>330</sup> Eine hohe Insulinresistenz ist mit höheren Spiegeln von **TNFα** im ersten und zweiten Trimenon assoziiert. Im zweiten Trimenon, zum Zeitpunkt des oGTT, spiegeln TNFα Werte die Insulin Resistenz wieder (LoE 1b).<sup>331</sup>

Ein hoher Prozentsatz (15-70%) der Schwangeren mit GDM können je nach setting und Screening Strategie bereits im ersten Trimenon identifiziert werden. Allerdings wiesen viele Schwangere mit GDM im ersten Trimenon keine Hyperglykämie in dem Zeitraum 24 bis 28 SSW auf (LoE 2a).<sup>322</sup> Andere Validierungsstudien zeigen jedoch eine akzeptable Diskrimination und Calibration, wenn die Parameter **Alter**, **BMI**, persönliche oder Familien **GDM Anamnese**, **Makrosomie Anamnese** und **Ethnische Herkunft** eingeschlossen wurden (LoE 1b).<sup>332</sup>

Die Studie von Nanda<sup>333</sup> hat ein Modell entwickelt, basierend auf maternalen Charakteristika und biochemischen Parametern zwischen 11-13<sup>+6</sup> SSW, einen GDM vorherzusagen. Mütterliche Faktoren waren **Alter**, **BMI**, **ethnischer Ursprung** und Vorgeschichte eines **GDM** oder **makrosomen Neonaten**. Es wurden die maternalen Serumkonzentrationen des **Adiponectin**, **Follistatin-like-3 (FSTL3)** und **Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)** gemessen. Die Detektionsrate für GDM im ersten Trimenon war **61.6%** für eine falsch positiv Rate von **20%**, wurde Adiponectin und SHBG hinzugefügt, stieg die DR auf **74.1%** (LoE 4).<sup>333</sup>

Die Evidenz der vorliegenden diagnostischen Kriterien für early onset GDM ist bisher gering. Das relative Risiko (RR) für die perinatale Mortalität (3.58), neonatale Hypoglykämie (1.61) und den Insulinbedarf (1.71) war für die Gruppe der Frauen mit early onset GDM, verglichen mit den late onset GDM Frauen, trotz Therapie, erhöht (LoE 2a).<sup>322</sup>

Es wurde in Konsens eine weitere vor kurzem erschienene Arbeit aufgenommen, die Lipide untersucht hat: in den drei Trimestern der Schwangerschaft waren [Glycerophospholipide](#) downreguliert, während [Ceramide](#), [Sphingomyeline](#), [Cholesterylester](#), [Diacylglycerole](#) (DGs) und [Triacylglycerole](#) (TGs) sowie [Glucosylceramide](#) upreguliert waren. TGs und DGs zeigten eine gute Prädiktion des GDM im ersten und zweiten Trimester, AUC jeweils 0.88 und 0.94, unabhängig vom ethnischen Ursprung und BMI.<sup>334</sup>

Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die in utero Exposition der Feten von adipösen Müttern mit [Metformin](#), verglichen mit Placebo, mit einem verringerten zentralen Blutdruck und Augmentationsindices und niedrigeren kardialen diastolischen Indices im Alter von vier Jahren assoziiert ist und das Metformin keine negativen Einflüsse auf die Körperzusammensetzung und das metabolische Profil hat.<sup>335</sup>

Es ist möglich, dass vergleichbare Ergebnisse auch für Schwangerschaften mit GDM erzielt werden können.

### 11.3 Screening für Typ 1 Diabetes mellitus @ 11-13<sup>+6</sup> SSW

Ein Typ 1 Diabetes mellitus ist in der Regel bereits vor Beginn der Schwangerschaft bekannt. Die [AWMF 057-023 S2e Leitlinie Diabetes in der Schwangerschaft](#)<sup>336</sup> macht über die Durchführung eines Ersttrimester-Screenings hinaus keine diagnostischen Angaben zum Glukosemetabolismus.

Die Therapie eines Typ 1 Diabetes mellitus soll LL gerecht erfolgen.<sup>336</sup>

### 11.4 Screening für LGA Feten (nicht-diabetisch) @ 11-13<sup>+6</sup> SSW

Eine Makrosomie wird als ein Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile für das Schwangerschaftsalter definiert.<sup>337</sup>

Alternativ kann eine Makrosomie auch als ein Geburtsgewicht über 4000g oder 4500g nach 40 SSW definiert werden.<sup>338</sup>

Die Makrosomie stellt einen signifikanten Risikofaktor dar, als Erwachsener Diabetes und koronare Herzerkrankung zu entwickeln und ist mit Komplikationen unter der Geburt assoziiert (LoE 2b).<sup>339</sup>

Die nicht-diabetische fetale Makrosomie stellt insbesondere für die Geburt eine Herausforderung dar. Die frühzeitige Identifikation eines hierfür erhöhten Risikos ermöglicht daher eine individualisierte Schwangerenvorsorge mit Planung der Überwachungsintervalle sowie ein Geburtsmodusgespräch und Planung des Zeitpunkts der Entbindung.

11.2	Empfehlung
Empfehlungsgrad: <b>EK</b>	Ein LGA (Makrosomie) Screening im ersten Trimenon sollte durchgeführt werden, wenn: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bereits ein Kind mit Makrosomie geboren wurde</li> <li>• andere Risikofaktoren für ein LGA vorliegen.</li> </ul>
Evidenzgrad	starker Konsens (10/10)

Zu dieser Empfehlung 11.2 hat die Gynecologie Suisse ein Sondervotum beantragt (s.a. Addendum Sondervotum SGUMGG, SGGG im Leitlinienreport).

Die systematische Literaturrecherche für das Screening auf LGA (nicht-diabetisch) ergab zwei systematische Reviews und Metaanalysen). Beide hatten keine systematische Literatursuche und

keine Bewertung der Qualität der gefundenen Studien durchgeführt. Entsprechend sind sie Expertenmeinungen (LoE 5).<sup>340,341</sup>

Zudem fanden sich sechs Beobachtungs und Kohortenstudien mit LoE 1b<sup>337,338,342-345</sup> sowie acht Studien mit LoE 2b.<sup>339,346-352</sup>

Es wurden fünf Algorithmen in Meertens et al.,<sup>342</sup> extern validiert, um ihre Robustheit in anderen Populationen zu testen.<sup>326,337,344,346,353</sup>

Die hierfür verwendeten Parameter schließen ein: **Alter**, **Ethnischer Ursprung**, **BMI**, **Nikotinabusus**, **Diabetes mellitus**, **Parität**, **Modus der Konzeption**, **Vorgeschichte von LGA**, **Präeklampsie** und **schwangerschafts-induzierter Hypertonie** sowie den **Blutdruck**.

Nach externer Validierung nahm zwar die Area Under The Receiving Operating Characteristics Curve (AUROC) bei allen Algorithmen ab, drei Algorithmen zeigten jedoch eine moderate Diskrimination (AUROCs 0,68-0,69). Der Algorithmus von Frick zeigte die höchste Diskrimination, jeweils mit AUROC von 0.69 (95% CI 0.66–0.72) und 0.74 (95% CI 0.70–0.79) für LGA Feten >90. Perzentile und >95. Perzentile. Für Multipara war die Diskrimination am höchsten AUROC (0.80).<sup>346</sup>

Die klinische Relevanz der Modelle ist limitiert, da sie eine moderate Performance aufweisen und da die Definitionen von SGA und LGA nicht konstitutionell kleine oder große Kinder ausschließen. Da jedoch die meisten klinisch relevanten fetalen Wachstumsabweichungen auf vaskuläre oder metabolische Faktoren zurückzuführen sind, sind Algorithmen welche hypertensive Schwangerschaftserkrankungen und Gestationsdiabetes vorhersagen wahrscheinlich spezifischer (LoE1b).<sup>342</sup>

11.3	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad: <b>B</b>	Wird ein LGA (Makrosomie) Screening im ersten Trimenon durchgeführt, soll dies basierend auf mütterlichen Charakteristika, der NT, dem freien beta hCG und PAPP-A erfolgen. Damit werden ca. <b>35%</b> der LGA Feten für eine FPR von <b>10%</b> erkannt.	
Evidenzgrad <b>1b</b>	Poon LC, Karagiannis G, Stratieva V, Syngelaki A, Nicolaides KH. First-trimester prediction of macrosomia. Fetal Diagn Ther 2011;29:139–47.	
	starker Konsens (9/9)	

Eine weitere Studie verwendete im ersten Trimenon Parameter des metabolischen Syndroms wie das mütterliche **Gewicht** (cut off 67kg), den **BMI** (cut off 25.5), **Glucose**, **Adiponectin** und **lösliches E-Selectin** (LoE 1b).<sup>338</sup>

Eine jüngere Studie an 503 Frauen verwendete **Multiparität**, den **BMI** vor der Schwangerschaft und das **PAPP-A** (Area Under The Curve 70.5%, Sensitivity of 55.2%, Specificity 79%)(LoE 1b).<sup>343</sup>

Die folgende Studie fand, dass das beste Modell, um das Gewicht bei Geburt zu berechnen, die **Nackentransparenz**, das **freie beta hCG** und **PAPP-A**, der **A. uterina PI** bds, die **Parität**, das mütterliche **Alter**, **Nikotinabusus**, **Größe** und **Gewicht** ist. In LGA Schwangerschaften war die NT und das PAPP-A signifikant erhöht und der A. uterina PI erniedrigt. Die Kombination aus mütterlichen Faktoren mit der fetalen NT, dem PAPP-A und dem A. uterina PI konnte **34.4%** der LGA Neugeborenen für eine falsch positiv Rate von **10%** vorhersagen (LoE 1b).<sup>344</sup>

Eine Studie der gleichen Arbeitsgruppe untersuchte **mütterliche Charakteristika**, die **NT**, das **freie beta hCG** und **PAPP-A** ohne A. uterina Doppler PI. Die Verwendung dieser Parameter führte zu einer Detektion der Makrosomie von 34.4% für eine falsch positiv Rate von 10% (LoE 1b).<sup>337</sup>

Wurde nur das **PAPP-A** verwendet, deutete ein hoher Wert auf ein hohes LGA Risiko hin. (LoE1b).<sup>345</sup>

Es existieren acht weitere Studien (LoE 2b), die die Prädiktion anhand verschiedener weiterer Kombinationen der Parameter untersuchen.



11.4	Empfehlung
Empfehlungsgrad: <b>B</b>	Ein LGA (Makrosomie) Screening beginnend im ersten Trimenon <i>kann</i> durch <b>mütterliche Faktoren</b> und serielle <b>Biometrie</b> erfolgen. Die Berücksichtigung von <b>Biomarkern</b> erhöht die DR nicht. Das Screening basierend auf den mütterlichen Faktoren hat eine DR von <b>44%</b> für eine FPR von <b>10%</b> . Wird zusätzlich eine Biometrie zu den Zeitpunkten 19-24, 30-34 und 35-37 SSW durchgeführt, sind die entsprechenden DR <b>51%, 56% und 73%</b> für eine FPR von <b>10%</b> .
Evidenzgrad: <b>2b</b>	Frick AP, Syngelaki A, Zheng M, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of large-for-gestational-age neonates: screening by maternal factors and biomarkers in the three trimesters of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47:332–9.
	<b>starker Konsens (10/10)</b>

Die größte Screening studie untersuchte jeweils 76.300, 54.999, 25.727 und 6.181 Einlingsschwangerschaften zu den Zeitpunkten 11–13, 19–24, 30–34 und 35–37 SSW. Das a-priori **Hintergrundsrisiko** für LGA für ein Geburtsgewicht >95. Perzentile wurde mithilfe einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse berechnet, um zu bestimmen, welcher der mütterlichen Faktoren einen signifikanten Beitrag aufwies. Anschließend wurde eine Regressionanalyse durchgeführt, die eine Kombination der Parameter **mütterliche Faktoren**, **fetale Biometrie** und verschiedene **biophysikalische** und **biochemische Marker** untersuchte, um zu prüfen, welcher der Parameter einen signifikanten Beitrag zur Prädiktion eines LGA Neonaten zeigte (LoE 2b).<sup>346</sup>

Die Wahrscheinlichkeit für ein LGA >95. Perzentile stieg mit der mütterlichen Größe und Gewicht und nahm bei afro-karibischem Ursprung und bei Süd-Asiatinnen, bei Nikotinabusus und bei Erstgebärenden ab. Das Risiko war bei präexistentem Typ I Diabetes mellitus erhöht und bei chronisch erhöhtem Blutdruck erniedrigt. In der Multiparität stieg das Risiko mit erhöhtem Geburtsgewicht in einer früheren Schwangerschaft sowie bei vorausgegangenem Diabetes und fiel mit einem höheren Intervall zwischen den Schwangerschaften.

Das Screening @ 11-13<sup>+6</sup> SSW basierend auf mütterlichen Faktoren allein zeigte jeweils eine DR von **32%, 44% und 60%** für LGA Feten >95. Perzentile für eine FPR von **5%, 10% und 20%**.

Wurde eine **Biometrie** durchgeführt, erhöhte sich die DR jeweils auf **37%, 51% und 68%** zu den Zeitpunkten 19-24 SSW; **50%, 65% und 81%** bei 30-34 SSW und **60%, 73% und 85%** bei 35-37 für eine FPR von je 5%, 10% und 20% (LoE 2b).<sup>346</sup>

Das Hinzufügen von **Biomarkern** hat die DR des Screenings nicht erhöht, wenn bereits mit mütterlichen Faktoren und fetaler Biometrie gescreent wurde (LoE 2b).<sup>346</sup>

Eine kürzliche Studie berichtet eine DR von **48%** für eine falsch positiv Rate von **20%**. Mütterliche Größe und Gewicht, Nikotinabusus sowie das delta der SSL und der NT waren signifikante unabhängige Prädiktoren von LGA Feten (LoE 2b).<sup>348</sup>

## 11.5 Frühe Intervention des GDM < 20 SSW

Eine jüngst erschienene prospektiv randomisierte Studie, die im Expertenkonsens hinzugefügt wurde, untersuchte die Bedeutung der Behandlung des Gestationsdiabetes < 20 SSW.<sup>354</sup>

Ein oGTT wurde bei einem mittleren SS Alter von 15,6±2.5 Wochen durchgeführt und zwischen 24 und 28 SSW wiederholt.<sup>354</sup>

Das Management schloss eine Schulung, eine Diätberatung und Instruktionen, wie kapilläre Blutglukosespiegel gemonitort werden sollen, ein.<sup>354</sup>

Die behandelte Gruppe zeigte ein Geburtsgewicht von 2.86kg vs 2.91kg in der Kontrollgruppe. Die Häufigkeit einer LGA nach frühzeitige Behandlung betrug 63/375 (16.8%) vs für die Kontrollen 72/368 (19.6%). Das relative Risiko für ein LGA Neugeborenes betrug RR 0.77 (0.51-1.17). Ein ungünstiger Schwangerschaftsausgang konnte durch die Behandlung von 30.5 auf 24.9% gesenkt werden.<sup>354</sup>

Zusammenfassend zeigten sich hier vielversprechende Hinweise für einen Benefit einer frühen Therapie, obgleich der Zeitpunkt des Beginns der Intervention, die Art der Intervention und der mögliche Nutzen in weiteren Studien untersucht werden sollten.

## 12 Wichtige Forschungsfragen

### Gestations Diabetes Mellitus

Da eine hohe Wahrscheinlichkeit eines Benefits einer frühzeitigen Therapie zu erwarten ist, besteht dringender Bedarf an randomisiert kontrollierten Studien, die einen möglichen Nutzen oder Schaden durch die Behandlung des early onset GDMs im ersten Trimenon untersuchen. Dies erfordert zunächst detaillierte Untersuchungen zu Ersttrimester-Markern für GDM.

## 13 Appendix

### 13.1 10 goldene Regeln im Umgang mit NIPT<sup>355</sup>

Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) hat Empfehlungen für einen ausgewogenen Umgang mit dem cfDNA-Screening veröffentlicht. Diese wurden unter den '10 goldenen Regeln' zusammengefasst.<sup>355</sup>

Diese sind wie folgt:

1. NIPT erfordert eine ärztliche Aufklärung und genetische Beratung nach Gendiagnostik-gesetz (GenDG).
2. NIPT erlaubt derzeit zuverlässige Aussagen zur Wahrscheinlichkeit einer Trisomie 21, 18, 13, aber keine Aussagen zu strukturellen Fehlbildungen. Diese machen jedoch den Großteil der perinatal relevanten Anomalien aus. Auch lassen sich die meisten anderen Chromosomenstörungen und syndromale Erkrankungen nicht erkennen.
3. NIPT erfordert eine qualifizierte Ultraschall-Untersuchung, idealerweise vor der Blutabnahme und nach 12 SSW.
4. Bei sonographisch nachgewiesenen Fehlbildungen oder erhöhter Nackentransparenz ist die diagnostische Punktion (CVS oder Amniozentese) Mittel der Wahl, um Chromosomenstörungen erkennen zu können und einen unnötigen Zeitverlust bis zur endgültigen Diagnose zu vermeiden.
5. Im Rahmen einer NIPT-Untersuchung sollte grundsätzlich der fetale bzw. schwangerschafts-spezifische Anteil an der zellfreien DNA angegeben werden. Die 'Fetal fraction' ist ein Qualitätsparameter mit großem Einfluss auf die Testgüte.
6. Ein ergebnisloser NIPT ist ein abklärungsbedürftiger Befund. In diesem Kollektiv finden sich mehr Chromosomenstörungen, insbesondere Trisomien 13 und 18 sowie Triploidien.
7. NIPT ist ein Screening-Test. Bei einem auffälligen NIPT ist eine diagnostische Punktion obligat anzubieten. Die Indikationsstellung zum Schwangerschaftsabbruch darf nicht auf einem isolierten NIPT-Befund beruhen.
8. NIPT auf Veränderungen der Geschlechtschromosomen sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden.
9. Der Einsatz von NIPT zur Bestimmung des Risikos für seltene autosomale Aneuploidien, strukturelle Chromosomenstörungen, insbesondere Mikrodeletionen und monogenetische Erkrankungen beim Feten kann derzeit nicht generell empfohlen werden.
10. Bei Zwillingsschwangerschaften, nach künstlicher Befruchtung und bei Adipositas hat NIPT eine höhere Versagerquote, und es liegen nur eingeschränkt Daten zur Testgüte vor.



## 13.2 Wegweiser auffälliger NIPT<sup>356</sup>

Die DEGUM hat zudem Basics im Umgang mit auffälligen cfDNA-Tests veröffentlicht:

### 1. Der rechtliche Rahmen

Sollte ein cfDNA-Test ein erhöhtes Risiko für eine Chromosomenstörung anzeigen, müssen insbesondere das Schwangerschaftskonfliktgesetz (SchKG) und das Gendiagnostik-Gesetz (GenDG) berücksichtigt werden. Das Ergebnis ist durch die verantwortliche ärztliche Person mitzuteilen, die den Test veranlasst hat. Gleichzeitig muss sichergestellt sein, dass die Schwangere zeitnah eine Aufklärung und genetische Beratung zum Testergebnis durch eine fachkundige und qualifizierte ärztliche Person erhält.

### 2. Ein auffälliger cfDNA-Test ist keine Diagnose

Der cfDNA-Test auf Trisomie 21 stellt ein Screening-Test mit einer Detektions- und Falsch-Positivrate von etwa 99% und 0,1% dar. Er sollte nicht mit der Sicherheit einer echten Chromosomenanalyse, die mittels Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie ermöglicht wird, verwechselt werden. Bei einer Prävalenz der Trisomie 21 von 1:500 sind nur etwa zwei Drittel der auffälligen cfDNA-Befunde richtig-positiv. Bei einer niedrigeren Prävalenz der Erkrankung oder einer geringeren Testgüte (z.B. bei Veränderungen der Geschlechtschromosomen oder bei strukturellen Chromosomenstörungen) sinkt der positive Vorhersagewert weiter ab. Daher ist zur weiteren Abklärung eine diagnostische Punktion dringend zu empfehlen. Sie ist zwingend erforderlich, wenn als Konsequenz eines auffälligen Befundes ein Abbruch der Schwangerschaft erwogen wird.

### 3. Mithilfe einer Ultraschall-Untersuchung kann das Risiko einer fetalen Chromosomenstörung weiter differenziert werden.

Nach einem auffälligen cfDNA-Test soll immer eine strukturierte frühe Fehlbildungsdiagnostik erfolgen. Wenn sich hier Auffälligkeiten für die entsprechende Chromosomenstörung zeigen, steigt das Risiko einer Chromosomenstörung. Gleichzeitig sinkt es aber auch bei unauffälliger Sonoanatomie. Es sinkt jedoch nie so weit ab, dass eine diagnostische Punktion zur Abklärung nicht gerechtfertigt ist.

### 4. Der sonographische Befund bestimmt den Abklärungsmodus

Die im Rahmen der cfDNA-Analyse ausgewerteten Schwangerschafts-spezifischen DNA-Fragmente entstammen primär der Plazenta. Dies sollte bei der Auswahl der diagnostischen Punktion (Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie) berücksichtigt werden. Zeigen sich bei der Ultraschall-Untersuchung Hinweiszeichen auf eine entsprechende Chromosomenstörung, kann eine Chorionzottenbiopsie durchgeführt werden. Bei unauffälliger Sonoanatomie oder unklarer Befundkonstellation sollte eine Amniozentese erfolgen, da in dieser Situation die Auswertung fetaler Zellen notwendig ist.

### 5. Ein ergebnisloser cfDNA-Befund erfordert eine weitere Abklärung

Eine ergebnislose cfDNA-Analyse kann viele Ursachen haben. Häufig ist sie durch mütterliche Einflussfaktoren bedingt. Dennoch müssen auch fetale Chromosomenstörungen als Ursache eines Testversagens in Betracht gezogen werden. Bei einem nicht auswertbaren cfDNA-Test, sollte daher ebenfalls zunächst eine strukturierte frühe Fehlbildungsdiagnostik erfolgen. Fallen Fehlbildungen oder Hinweiszeichen für Chromosomenstörungen auf, sollte eine diagnostische Punktion erwogen werden. Bei primär zu niedrigem Schwangerschafts-spezifischen DNA-Anteil („fetal fraction“, FF) kann nach etwa zwei Wochen der cfDNA-Test mit der Erwartung wiederholt werden, dass dann die cfDNA-Analyse durch den natürlichen Anstieg der FF möglich ist. Ist der cfDNA-Test weiterhin nicht auswertbar, sollte ebenfalls eine diagnostische Punktion diskutiert werden.