

Ersttrimester Diagnostik und Therapie @ 11 – 13⁺⁶ Schwangerschaftswochen – Teil 2

Leitlinie der DEGUM, ÖGUM, SGUMGG, DGGG, ÖGG, Gynecologie Suisse, DGPM, DGPGM, BVF, ACHSE (AWMF S2e LL 085-002 1.1.2024)
(<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/085-002>)

Firsttrimester Diagnosis and Therapy @ 11 – 13⁺⁶ Weeks of Gestation – Part 2

Guideline of the DEGUM, ÖGUM, SGUMGG, DGGG, ÖGG, Gynecologie Suisse, DGPM, DGPGM, BVF, ACHSE (AWMF S2e LL 085-002 1.1.2024)
(<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/085-002>)

Autoren

Constantin von Kaisenberg¹, Peter Kozlowski², Karl-Oliver Kagan³, Markus Hoopmann³, Kai-Sven Heling⁴, Rabih Chaoui⁴, Philipp Klaritsch⁵, Barbara Pertl⁶, Tilo Burkhardt⁷, Sevgi Tercanli⁸, Jochen Frenzel⁹, Christine Mundlos¹⁰

Institute

- 1 Department of Obstetrics and Gynecology, Hannover Medical School, Hannover, Germany
- 2 Praenatal-Medicine and Genetics Düsseldorf, MVZ Amedes für Pränatal-Medizin und Genetik GmbH, Düsseldorf, Germany
- 3 Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Tübingen, Tübingen, Germany
- 4 Praxis, Prenatal Diagnosis and Human Genetics, Berlin, Germany
- 5 Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University Graz, Graz, Austria
- 6 Privatklinik Graz Ragnitz, Pränatalzentrum Graz Ragnitz, Graz, Austria
- 7 Department of Obstetrics, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland
- 8 Praxis, Ultraschall Freie Strasse, Basel, Switzerland
- 9 Praxis, Saarbrücken, Germany
- 10 ACHSE Wissensnetzwerk, ACHSE, Berlin, Germany

Keywords

first-trimester screening, nuchal translucency, chromosomal disorders, malformations, preeclampsia

Schlüsselwörter

Ersttrimester-Screening, Nackentransparenz, Chromosomenstörungen, Fehlbildungen, Präeklampsie

eingereicht 17.02.2024

angenommen 04.03.2024

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2024; 84: 943–960

DOI 10.1055/a-2280-8852

ISSN 0016-5751

© 2024, Thieme. All rights reserved.

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

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Constantin von Kaisenberg
Hannover Medical School, Department of Obstetrics and Gynecology
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Germany
vonkaisenberg.constantin@mh-hannover.de

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser umfassenden AWMF 085-002 S2e-Leitlinie „Ersttrimester Diagnostik und Therapie @ 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen“ werden die qualitativ hochwertigen Studien und Publikationen bzw. die vorliegende Evidenz (Evidence Tables) systematisch analysiert und Empfehlungen formuliert (Empfehlungsgrad, Evidenzgrad, Konsensstärke).

Die LL behandelt zum Zeitpunkt 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen folgende Themen: rechtliche Grundlagen, Screening für Fehlbildungen, Screening für Chromosomenstörungen, Qualitätssicherung und Audit, Screening für Präeklampsie und FGR, Screening für Frühgeburt, Screening für Abnormal Invasive Placenta (AIP) und Placenta Accreta Spectrum (PAS), Screening für Insertio velamentosa und Vasa praevia, Screening für Diabetes mellitus und LGA. Der Zeitpunkt 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen ermöglicht die Suche nach Schwangerschaftsproblemen. Gelöst ist die Suche nach Fehlbildungen, Chromosomenstörungen und Plazentaproblemen

(hoher Blutdruck und Eiweißausscheidung, intrauterine Wachstumsretardierung). Zum Teil gelöst ist die Suche nach Placenta 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 niedrigeren 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.

Hinweis: Die Leitlinie wird gleichzeitig in den offiziellen Zeitschriften beider Fachgesellschaften (d.h. Ultraschall in der Medizin/European Journal of Ultrasound für die DEGUM und Geburtshilfe und Frauenheilkunde für die DGGG) veröffentlicht.

ABSTRACT

This extensive AWMF 085-002 S2e-guideline “First Trimester Diagnosis and Therapy @ 11–13⁺⁶ Weeks of Gestation” has systematically analyzed high-quality studies and publications and the existing evidence (evidence tables) and produced recommendations (level of recommendation, level of evidence, strength of consensus).

This guideline deals with the following topics in the context of the 11–13⁺⁶ weeks scan: the legal basis, screening for ana-

tomical malformations, screening for chromosomal defects, quality assessment and audit, screening for preeclampsia and FGR, screening for preterm birth, screening for abnormally invasive placenta (AIP) and placenta accreta spectrum (PAS), screening for velamentous cord insertion and vasa praevia, screening for diabetes mellitus and LGA.

Screening for complications of pregnancy can best be carried out @ 11–13⁺⁶ weeks of gestation. The issues of how to identify malformations, chromosomal abnormalities and certain disorders of placentation (high blood pressure and proteinuria, intrauterine growth retardation) have been solved. The problem of how to identify placenta percreta and vasa previa has been partially solved. What is still unsolved is how to identify disorders of glucose metabolism and preterm birth.

In the first trimester, solutions to some of these problems are available: parents can be given extensive counselling and the risk that a pregnancy complication will manifest at a later stage can be delayed and reduced. This means that screening is critically important as it helps in decision-making about the best way to manage pregnancy complications (prevention and intervals between follow-up examinations).

If no treatment is available and if a termination of pregnancy is considered, the intervention can be carried out with far lower complications compared to the second trimester of pregnancy. In most cases, further examinations are not required and the parents can be reassured. A repeat examination at around week 20 of gestation to complete the screening for malformations is recommended.

Note: The guideline will be published simultaneously in the official journals of both professional societies (i.e. Ultraschall in der Medizin/European Journal of Ultrasound for the DEGUM and Geburtshilfe und Frauenheilkunde for the DGGG).

5 Screening für Chromosomenstörungen @ 11–13⁺⁶ SSW

5.1 Statistische Kennziffern zur Beurteilung der Testgüte von Screeninguntersuchungen

Vierfeldertafel (► Tab. 1)

► Tab. 1 Vierfeldertafel.

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

5.3 Beratung vor der Untersuchung

5.4 Ersttrimester-Screening

Grundsätzlicher Ansatz der Risikoberechnung

Eine Risikoberechnung *soll* erst nach Einschluss aller Risikomarker erfolgen (mütterliches Alter, Nackentransparenz, Serumbiochemie).

Das Ergebnis *soll* erst mitgeteilt werden, nachdem alle Risikomarker berücksichtigt wurden.

Entsprechend *soll* nur ein Risiko vor dem Test und nach der vollständigen Berechnung mitgeteilt werden, **keine Zwischenschritte**.

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1a, starker Konsens 12/12)

5.5 Risikoalgorithmen

Altersrisiko, Gestationsalter und Wiederholungsrisiko

Ultraschallbasierte Untersuchungsverfahren

Fetale Nackentransparenz

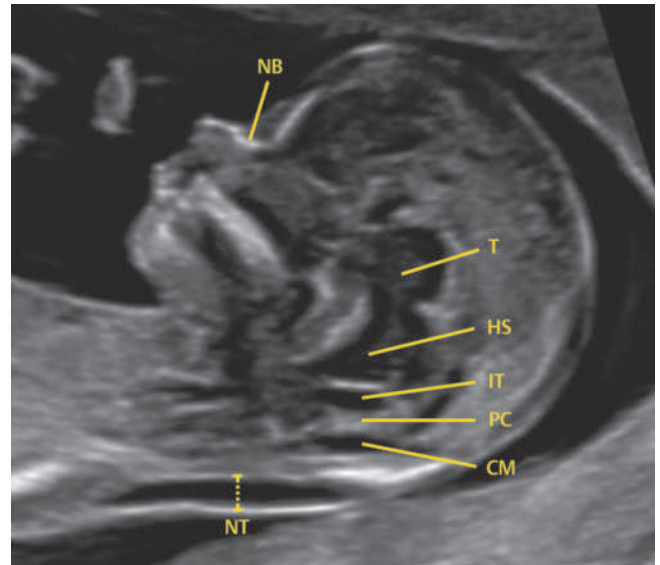
Methodik und Messregeln

Messregeln für die Nackentransparenz (FMF London)

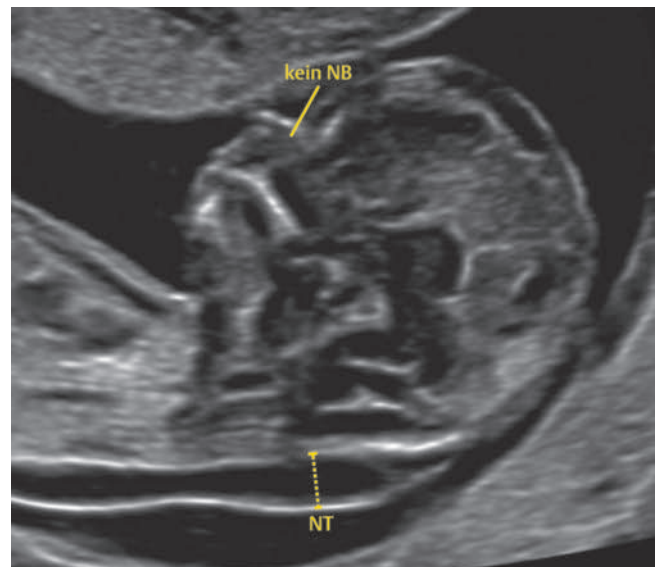
- 11–13⁺⁶ SSW.
- Scheitel-Steiß-Länge (SSL) 45–84 mm.
- Bildvergrößerung so, dass der fetale Kopf und Thorax den gesamten Bildschirm einnimmt.
- Mediansagittale Schnittebene: echogene Nasenspitze und rechtwinklige Form des harten Gaumens anterior, das echoarme Diencephalon in der Schädelmitte und die Nackenmembran posterior. Leichte Abweichungen von der genauen Mediansagittalen bedeuten, dass die Nasenspitze nicht sichtbar ist, das Pflugscharbein hingegen schon.
- Neutrale Lage des Fetus mit dem Kopf in einer Linie mit der Wirbelsäule. Bei Hyperextension wird die NT zu groß, bei Hyperflexion zu klein gemessen.
- Es soll sorgfältig zwischen der fetalen Hautoberfläche und dem Amnion unterschieden werden.
- Es soll immer die breiteste Stelle der NT gemessen werden.
- Die Messkreuzpositionierung sollte an den inneren Grenzen der Linien erfolgen, die die Nackentransparenz begrenzen (ON-ON), auf den weißen Linien, so nah an der Nackentransparenz wie möglich, ohne darauf zu liegen.
- Bei der Vergrößerung des Bildes (vor oder nach dem Freeze) ist es wichtig, das Gain herunterzudrehen. Dadurch wird vermieden, das Messkreuz auf den unscharfen Rand der Linie zu platzieren, was zu einer Unterschätzung der Nackentransparenz führt.
- 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.
- 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.

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1b, starker Konsens 12/12)

(► **Abb. 1** und **2**, **Tab. 2**)



► **Abb. 1** Sagittalschnitt eines Fetus mit einer normalen Nackentransparenz (NT), Cisterna magna (CM), Plexus chorioideus (PC), intrakranieller Transparenz (IT), Hirnstamm (HS), Thalamus (T) und Nasenbein (NB) 12⁺⁵ SSW. [rerif]

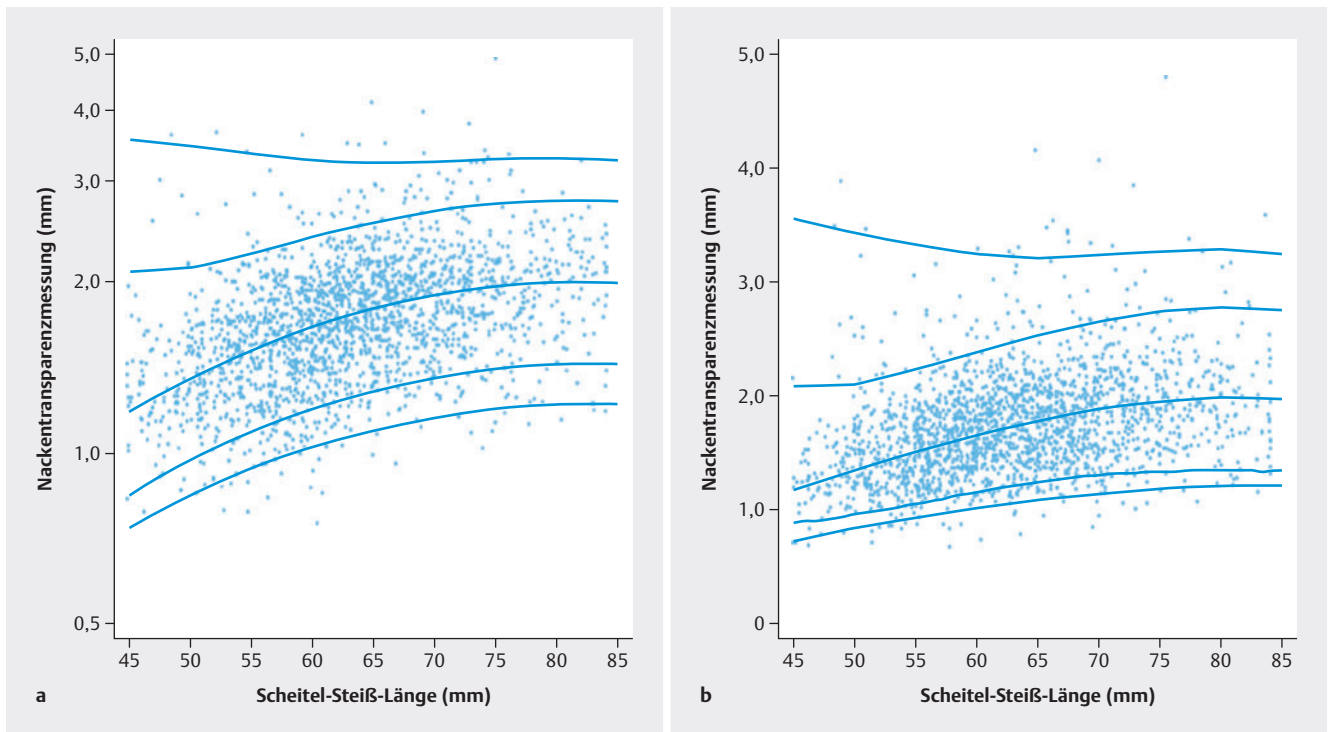


► **Abb. 2** Sagittalschnitt eines Trisomie-21-Fetus mit einer erhöhten Nackentransparenz (NT) und fehlendem Nasenbein (NB). [rerif]

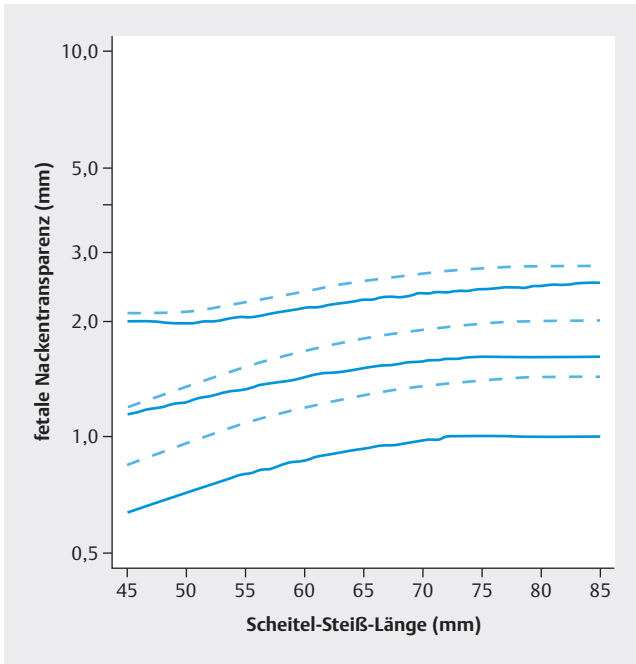
► **Tab. 2** Häufigkeit von Chromosomenstörungen: Zweittrimester-Schwangerschaften basierend auf dem mütterlichen Alter am Termin [103].

	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	geschlechtschromosomale Aneuploidien (XXX, XY, XYY, 45,X)	Microarray oder seltene Chromosomenstörungen	alle Chromosomenstörungen
Age 20	8 per 10000 1 in 1250	2 per 10000 1 in 5000	1 per 10000 1 in 10000	34 per 10000 1 in 294	37 per 10000 1 in 270	82 per 10000 1 in 122
Age 25	10 per 10000 1 in 1000	2 per 10000 1 in 5000	1 per 10000 1 in 10000	34 per 10000 1 in 294	37 per 10000 1 in 270	84 per 10000 1 in 119
Age 30	14 per 10000 1 in 714	4 per 10000 1 in 2500	2 per 10000 1 in 5000	34 per 10000 1 in 294	37 per 10000 1 in 270	91 per 10000 1 in 110
Age 35	34 per 10000 1 in 294	9 per 10000 1 in 1111	4 per 10000 1 in 2500	35 per 10000 1 in 285	37 per 10000 1 in 270	119 per 10000 1 in 84
Age 40	116 per 10000 1 in 86	30 per 10000 1 in 333	14 per 10000 1 in 714	51 per 10000 1 in 196	37 per 10000 1 in 270	248 per 10000 1 in 40

Normkurve (► **Abb. 3** und **4**)



► **Abb. 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 (a), lineare Skala (b) [120]. [rerif]



► **Abb. 4** Vergleich der Normwertkurven (FMF UK vs. FMF-D), 5., 50. und 95. Perzentile der FMF London (– –) mit den Perzentilen der FMF-D (—) [121]. [rerif]

Nackentransparenz bei Trisomie 21, 18 und 13

Wenn ein kombiniertes ETS durchgeführt wird, *soll nicht* 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.

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 2a, starker Konsens 12/12)

Erhöhte NT als Marker für strukturelle Fehlbildungen, genetische Syndrome und andere Chromosomenstörungen (► Tab. 3)

► **Tab. 3** Nackentransparenz und Chromosomenstörungen, submikroskopische Störungen und Einzelgenerkrankungen [129].

NT (mm)	alle Feten	kongenitale Anomalie n (%)						
		erkannte genetische Anomalie (n = 636, 33,3%)						
		chromosomal (n = 560, 29,4%)						
		alle abnormalen Feten	total	T21-18-13*	andere [#]	submikroskopische [‡]	Einzelgenerkrankungen [§]	strukturell (n = 178, 9,3%)
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 < 5 Mb durch Microarrays erkennbar.

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

Bei einer NT von **3,0 mm**, spätestens jedoch **>3,5 mm**, sollte eine invasive Diagnostik angeboten werden.

Wenn die zytogenetische Analyse (DP, PCR, FISH) unauffällig ist, sollte eine molekulargenetische Untersuchung (z. B. Micro-Array, Trio Exom Sequencing) angeboten werden.

(DP: Direktpräparation der Chorionzotten, PCR: Polymerasekettenreaktion, FISH: Fluorescent In Situ Hybridization)

(Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 2a, starker Konsens 11/11)

Zusätzliche Risikomarker Nasenbein, Trikuspidalklappenfluss und Ductus-venosus-Blutfluss

Nasenbein

Messregeln für das Nasenbein (FMF London)

- 11–13⁺⁶ SSW.
- Scheitel-Steiß-Länge (SSL) 45–84 mm.
- Bildvergrößerung so, dass der fetale Kopf und Thorax den gesamten Bildschirm einnimmt.
- 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.
- Der Schallkopf sollte parallel zur Nasenoberfläche eingestellt werden und parallel von einer zur anderen Seite geführt werden, um das Nasenbein sicher von der darüberliegenden Haut unterscheiden zu können.
- Die Echogenität des Nasenbeins sollte höher als die der darüberliegenden Haut sein. Bei korrekter Einstellung des Nasenbeins sollten 3 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.
- Wenn das Nasenbein als dünne, weniger echogene Linie als die darüberliegende Haut imponiert, ist es noch nicht ossifiziert und wird daher als fehlend klassifiziert.

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1b, starker Konsens 12/12)

Trikuspidalklappen-Blutfluss

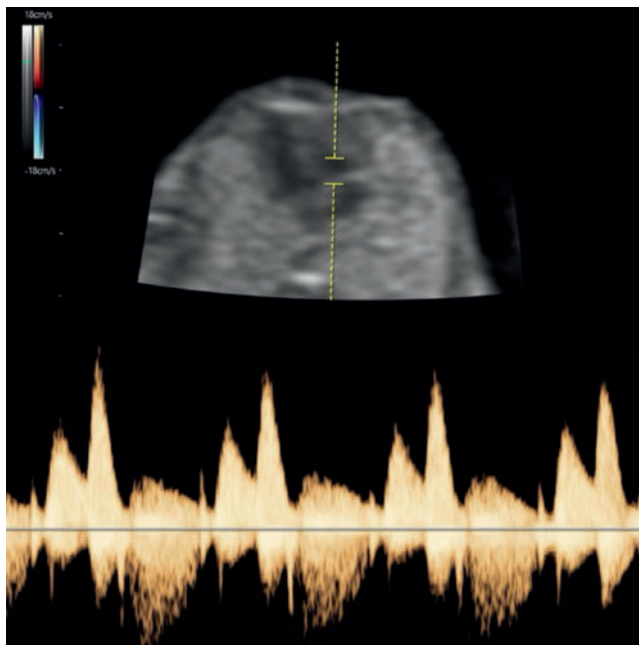
Messregeln für den Trikuspidalklappenfluss (FMF London)

- 11–13⁺⁶ SSW.
- Bildvergrößerung so, dass der fetale Thorax nahezu den gesamten Bildschirm einnimmt.
- Ein apikaler Vierkammerblick sollte gewonnen werden.
- Das gepulste Doppler Sample Volume (2,0–3,0 mm) sollte über die Trikuspidalklappe positioniert werden, sodass die Flussrichtung <30° zum Kammerseptum beträgt.
- Die Diagnose Trikuspidalinsuffizienz wird gestellt, wenn der Rückwärtsfluss >60 cm/s beträgt und mindestens während der halben Diastole beobachtet wird, da der Fluss in Aorta und Pulmonalis zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft maximal 50 cm/s beträgt.
- Die Sweep Speed sollte 2–3 cm/s betragen, sodass die Wellenformen gut untersuchbar sind.

- Da die Trikuspidalklappe in einem oder mehr der 3 Segel insuffizient sein kann, sollte das Sample Volume 3-mal über der Klappe platziert werden, in dem Versuch, die gesamte Klappe zu untersuchen.

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1b, starker Konsens 12/12)

(► Abb. 5)



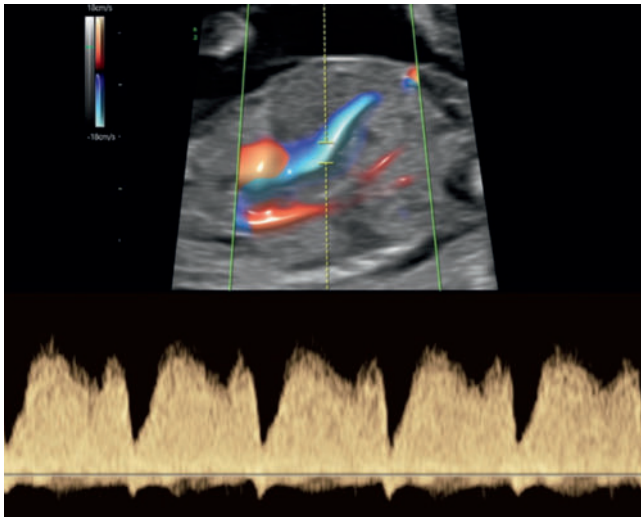
► Abb. 5 Trikuspidalklappen-Blutfluss. [rerif]

Ductus-venosus-Blutfluss

Messregeln für den Ductus-venosus-Blutfluss (FMF London)

- 11–13⁺⁶ SSW.
- Die Untersuchung soll bei ruhig liegendem Fetus erfolgen.
- Bildvergrößerung so, dass der fetale Thorax und Abdomen den gesamten Bildschirm einnimmt.
- Es soll eine parallel leicht nach rechts verschobene ventrale median-sagittale Ebene des fetalen Rumpfes eingestellt werden, im Farb-Doppler sollen Nabelvene, Ductus venosus und Herz dargestellt werden.
- Das gepulste Doppler Sample Volume sollte eng sein (0,5–1,0 mm), um eine Kontamination durch angrenzende Venen zu vermeiden, es sollte in der Gegend des gelblichen Aliasing platziert werden.
- Der Insonationswinkel soll <30° sein.
- Der Wandfilter soll bei niedriger Frequenz (50–70 Hz) eingestellt werden, sodass die Welle nicht verdeckt wird.
- Die Sweep Speed soll hoch eingestellt werden (2–3 cm/s), Wellenformen auseinandergezogen, zur leichteren Untersuchbarkeit der A-Welle.
- Sind diese Kriterien erfüllt, kann die A-Welle qualitativ untersucht werden: positiver, fehlender oder reverser Fluss.
- Der Ductus-venosus-PIV kann – nach manuellem Tracing der Wellenform – durch das Ultraschallgerät gemessen werden.

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1b, starker Konsens 12/12)
 ▶ **Abb. 6**



▶ **Abb. 6** Ductus-venosus-Blutfluss. [rerif]

Die mütterlichen Serummarker freies beta-hCG und PAPP-A sollen an das **mütterliche Gewicht**, die **Ethnizität**, die **Konzeptionsart**, den **Raucherstatus**, die **Parität** und die **Chorionizität** bei Mehrlingen angepasst eingesetzt werden.

(Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 2b, starker Konsens 12/12)

Für die Risikoberechnung im kombinierten ETS *sollten* nicht mehr als die beiden Biomarker (**free beta hCG** und **PAPP-A**) verwendet werden, da dies die Prädiktion nicht erhöht.

(Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 2A, starker Konsens 12/12)

▶ **Tab. 4**

▶ **Tab. 4** Verteilung von Nackentransparenz und Ersttrimester-Serumbiochemie und Trisomien 21, 18 und 13 [115].

	euploid	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13
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

Bei Werten für **PAPP-A** und/oder **freies beta-hCG** < 0,2 MoM oder einem **beta-hCG** > 5,0 MoM *soll* eine diagnostische Punktion inklusive einer molekulargenetischen Analyse empfohlen werden.

(Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 1b, starker Konsens 12/12)

Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13

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 **höchste Testgüte** auf und *sollte* daher das **Konzept der ersten Wahl** sein.

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 2a, starker Konsens 12/12)

Das kombinierte ETS *sollte* nach Aufklärung und 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.

(Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 1b, starker Konsens 12/12)

▶ **Tab. 5** und **6**

▶ **Tab. 5** Testgüte des Ersttrimester-Screenings [109].

Karyotyp	Screen-positiv-Rate (%)
normal (n = 108 112)	4,6
Trisomie 21 (n = 432)	92,1
Trisomie 18 (n = 166)	96,4
Trisomie 13 (n = 56)	92,9

▶ **Tab. 6** Detektions- und Falsch-positiv-Rate für unterschiedliche Schwellenwerte im Screening auf Trisomie 21 mittels kombiniertem ETS [109].

Schwellenwerte	Detektionsrate (%)	Falsch-positiv-Rate (%)
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

Zwei-Stufen-Screening mit Nasenbein, Trikuspidalklappen oder Ductus-venosus-Fluss bei intermediärem Risiko

Wenn bei der Risikoberechnung nach kombiniertem ETS ein intermediäres Risiko zwischen 1:50 und 1:1000 ermittelt wird, *sollten* ergänzende Untersuchungen angeboten werden.

Dies schließt entweder die Untersuchung des **Nasenbeins**, des **Ductus-venosus-Flusses** oder des **Trikuspidalklappenflusses** oder die **cfDNA-Analyse** ein.

Der 2-stufige Ansatz mit der cfDNA-Analyse bei Feten mit intermediärem Risiko hat eine etwas höhere Detektionsrate und eine erheblich niedrigere Falsch-positiv-Rate als die **zusätzlichen Ultraschallmarker**.

(Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 2b, starker Konsens 12/12)

5.6 Zellfreie DNA-Analyse (cfDNA)

Fetale Fraktion

Die erfolgreiche Durchführung von NIPT ist von der Menge der fetalen Fraktion in der cfDNA abhängig.

Bei der cfDNA-Analyse *sollte* daher auf die fetale Fraktion als Qualitätsparameter geachtet werden.

Ein häufiger Cut-off ist 4%, die Mindestgrenze *soll* vom Labor angegeben werden.

(Empfehlungsgrad C, Evidenzgrad 2c, starker Konsens 12/12)

(► Tab. 7)

► Tab. 7 Detektions-Einflussfaktoren auf die fetale Fraktion [156].

Einflussfaktoren auf die FF	Auswirkung auf die FF
fetoplazentare Einflussfaktoren	
zunehmendes Gestationsalter	Zunahme
zunehmende Scheitel-Steiß-Länge	Zunahme
Mosaik	Abnahme
Aneuploidie	unterschiedlich
Triploidie (digynisch)	Abnahme
Mehrlingsschwangerschaft	totale FF steigt, FF pro Fet sinkt
maternale 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

Bei einer Fetal Fraction unterhalb des **testspezifischen Grenzwertes** bleibt die cfDNA-Analyse ergebnislos.

Dieser liegt in der Regel bei etwa 4%.

Eine Wiederholung der Untersuchung *sollte* nach einem Zeitintervall von etwa 2 Wochen erfolgen.

Die Wiederholung führt in etwa 60% der Fälle zu einem Ergebnis.

(Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 2b, starker Konsens 12/12)

Bei wiederholt **nicht auswertbaren** cfDNA-Tests besteht ein erhöhtes Risiko für Chromosomenstörungen, insbesondere für Trisomie 18, 13 und Triploidie.

Als weiterführende Abklärungsmaßnahmen *sollte* eine diagnostische Punktion oder alternativ eine erneute sonografische Risikoevaluation (kombiniertes ETS) durch einen erfahrenen Pränatalmediziner erfolgen.

(Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 2b, starker Konsens 12/12)

(► Tab. 8)

► Tab. 8 Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 mittels cfDNA-Analyse [167].

	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13
Detektionsrate % (95%-KI)	98,8 (97,8–99,3)	98,8 (95,4–99,7)	100 (0–100)
Falsch-positiv-Rate % (95%-KI)	0,04 (0,02–0,08)	0,07 (0,03–0,17)	0,04 (0,02–0,08)
PPV % (95%-KI)	91,8 (88,4–94,2)	65,8 (45,3–81,7)	37,2 (26,1–49,9)
NPV % (95%-KI)	100 (99,99–100)	100 (100–100)	100 (100–100)

Die cfDNA-Analyse zeichnet sich, unabhängig von der verwendeten Technologie, durch eine **Detektionsrate** für Trisomie 21 von etwa **99%** und einer **Falsch-positiv-Rate** von etwa **0,1%** aus.

Die Detektionsraten für Trisomie 18 und 13 sind etwas niedriger.

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 2a, starker Konsens 12/12)

Trotz hoher **Detektionsraten** und niedriger **Falsch-positiv-Raten** *soll* NIPT als Screening-Test, nicht als diagnostisches Verfahren der Trisomiedetektion betrachtet werden.

Vor einem **Schwangerschaftsabbruch** *soll* ein positiver Test durch eine invasive Diagnostik abgeklärt werden.

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 2a, starker Konsens 12/12)

5.7 Sinnvolle Verwendung der verschiedenen Methoden

Zwei-Stufen-Modell

Im Rahmen eines 2-Stufen-Ansatzes *kann* 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.

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1b, starker Konsens 12/12)

► Tab. 9 fasst die relevanten Screening-Optionen zusammen und gibt die Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 an.

► **Tab. 9** Screening-Optionen und Testgüte im Screening auf Trisomie 21, 18 und 13 (modifiziert nach [2]).

Screening-Strategie	Beschreibung	DR/FPR (%)* Trisomie 21	DR/FPR (%) Trisomie 18/13
kombiniertes ETS	MA+GA, fetale NT freies β-hCG u. PAPP-A bei allen Patientinnen Cut-off: 1 : 100 [109]	92/4,6 [109]	96,4 und 92,9 [109] (kein Anstieg der FPR)
kombiniertes ETS intermediäres Risiko zusätzliche US-Marker NB, TR, DV	kombiniertes ETS mit NB, oder TR oder DV Risiko 1 : 50–1 : 1000	93–96/2,5 [111]	Trisomie 18: 91,8 [111] Trisomie 13: 100 [111] (kein Anstieg der FPR)
kombiniertes ETS intermediäres Risiko zusätzliche cfDNA-Analyse	kombiniertes ETS mit cfDNA-Analyse Risiko 1 : 10–1 : 1000	98,4/0,7 [171]	keine Daten
NT u. frühe Fehlbildungsdiagnostik zusätzliche cfDNA-Analyse	NT u. frühe Fehlbildungsdiagnostik gefolgt von cfDNA-Analyse CVS bei NT > 3,5 mm oder Fehlbildungen, sonst cfDNA-Testversagen = Reflex-Test: (freies β-hCG u. PAPP-A)	100/0,1 + (add. 2,5% FPR, wenn NT > 3,5 mm oder Fehlbildungen) [162]	Trisomie 18: 100% [162] Trisomie 13: 100% [162]

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

Zusammenfassend zeigt die aggregierte Evidenz, dass der Zeitpunkt 11–13+6 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

Ein Screening auf **seltene** und **strukturelle Chromosomenstörungen**, **Mikrodeletionen/-duplikationen** oder **monogene Defekte** mittels cfDNA sollte aktuell **nicht** empfohlen werden. (Empfehlungsgrad C, Evidenzgrad 2b, starker Konsens 12/12)

5.10 Screening auf gonosomale Chromosomenstörungen mittels cfDNA-Analyse

Ein Screening auf **gonosomale** Chromosomenstörungen mittels cfDNA *sollte* aktuell **nicht unselektiv** erfolgen. (Empfehlungsgrad C, Evidenzgrad 2, starker Konsens 12/12)

5.11 Screening auf seltene autosomale Trisomien mittels cfDNA-Analyse

Ein Screening auf **seltene autosomale Trisomien (RATs)** mittels cfDNA-Analyse *sollte* aktuell **nicht unselektiv** erfolgen. (Empfehlungsgrad C, Evidenzgrad 2, starker Konsens 12/12)

5.12 Screening auf Mikrodeletionen/-duplikationen mittels cfDNA-Analyse

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 *sollte* in die Aufklärung der Schwangeren erläutert werden. (Empfehlungsgrad C, Evidenzgrad 2, starker Konsens 12/12)

5.13 Screening auf strukturelle Chromosomenstörungen (Genome wide Screening) mittels cfDNA-Analyse

Ein Screening auf strukturelle Chromosomenstörungen mittels cfDNA-Analyse sollte aktuell **nicht unselektiv** erfolgen. (Empfehlungsgrad C, Evidenzgrad 2, starker Konsens 12/12)

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.

6 Qualitätssicherung und Audit @ 11 – 13+6 SSW

Folgende **Komponenten des Ersttrimester-Screenings** *sollen* Beachtung finden:

- RL Vorgeburtliche Risikoabklärung:
 - Beratung durch verantwortliche Ärztliche Person (Arztvorbehalt)
 - Beratung **vor** der Untersuchung: Risikoberechnung vs. diagnostischer Test
 - Schriftliche **Einwilligung**
 - Beratung **nach** der Untersuchung
- Qualität:** anerkannter Stand von Wissenschaft und Technik
 - Geräte
 - laboratoriumsmedizinische Untersuchungen
 - Algorithmus
 - Berichtsqualität

Externe jährliche Qualitätssicherung (alle diagnostischen Schritte):
Ultraschall: **Bilder, Messwertverteilung** (Vergleich Referenzwerte)

laboratoriumsmedizinische Untersuchungen
Algorithmus

Gesamtpformance

(Empfehlungsgrad EK, RL, starker Konsens 10/10)

- (I) **Scoring-Systeme** zur Bildbewertung (qualitativ)
- (II) **statistische Methoden** zur Bewertung der Messwertverteilung (quantitativ)
- (III) Prüfung der **Gesamtpformance**

Die Reproduzierbarkeit der Nackentransparenz-Messung hängt von **Training, Standardebenen, jährlicher Qualitätskontrolle** (Ultraschallbilder und Messwertverteilung, DR u. FPR) und **individuellem kontinuierlichem Feedback** ab.

Nur bei Einhaltung der **FMF-UK-Kriterien** können die in Studien publizierten Detektionsraten erreicht werden (Empfehlungen 5.2, ▶ **Abb. 1**).

Das jährliche externe Audit *soll* sicherstellen, dass die Qualitätsanforderungen erreicht werden (Empfehlungen 4.1–5, 5.2, ▶ **Abb. 1**)

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1, starker Konsens 10/10)

7 Screening für Präeklampsie und FGR @ 11–13⁺⁶ SSW

7.1 Screening für Präeklampsie

Risikoalgorithmen

Hintergrundsrisiko (▶ **Tab. 10**)

Ultraschall

Doppler (▶ **Tab. 11**)

▶ **Tab. 10** Risikofaktoren für die Entstehung einer Präeklampsie, gepooltes relatives Risiko und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) verglichen mit normalen Kontrollen < 16 SSW, modifiziert nach Bartsch et al., 2016 [228].

Risikofaktor	relatives Risiko (RR)	95%-KI
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

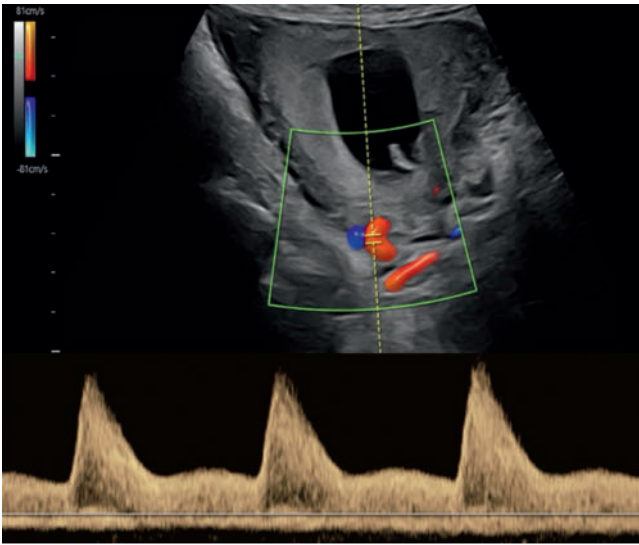
▶ **Tab. 11** Detektionsraten für das Präeklampsie-Screening in Low-Risk- und High-Risk-Schwangerschaften @11–13⁺⁶ SSW [231].

Doppler-Index	n=	Sensitivität (95%-KI) %	Spezifität (95%-KI) %	Pos. Likelihood Ratio (95%-KI)	Neg. Likelihood Ratio (95%-KI)
<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)

Messregeln für die Aa. uterinae (FMF London)

- 11–13⁺⁶ SSW
- Sagittalschnitt des Uterus,
- Darstellung des Zervikalkanals und Os internum
- sanfte Parallelbewegungen
- Farb-Doppler, um beide Aa. uterinae seitlich von Cervix und Uterus auf der Höhe des Os internum zu identifizieren
- gepulster Doppler, Sample Gate 2 mm, um gesamtes Gefäß zu erfassen
- Insonationswinkel < 30°
- Messung des PI nach Darstellung von 3 ähnlichen konsekutiven Wellenformen
- Berechnung des PI-Mittelwertes der linken u. rechten A. uterina

(Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 1b, starker Konsens 12/12) (► Abb. 7)



► Abb. 7 A. uterina Doppler-Fluss-Profil [237]. [rerif]

Biochemie (► Tab. 12)

► Tab. 12 Assoziation von Serumbiomarkern mit der PE, gepoolte Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) für das Auftreten einer PE zu jeglichem Zeitpunkt in der Schwangerschaft, ORs in abnehmender Höhe [238].

Serumparameter	Odds Ratio	95%-KI
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

Biophysikalische Untersuchungen

Software-Algorithmen

Es soll jeder Schwangeren ein Screening für Präeklampsie @ 11–13⁺⁶ SSW angeboten werden.

Das Screening für Präeklampsie @ 11–13⁺⁶ SSW soll durch den Algorithmus der Fetal Medicine Foundation durchgeführt werden.

Der A.-uterina-Doppler soll nach Fetal Medicine Foundation UK-Kriterien erfolgen.

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1b, starker Konsens 12/12)

7.2 Screening für FGR (keine Plazentainsuffizienz) Doppler (► Tab. 13)

► Tab. 13 Detektionsraten für das Screening für fetale intrauterine Wachstumsrestriktion in low-risk- und spezifizierten Schwangerschaften @11–13⁺⁶ SSW basierend auf dem A.-uterina-Doppler [231] (LoE 1a).

Doppler-Index	n=	Sensitivität (95%-KI), %	Spezifität (95%-KI), %	Pos. Likelihood Ratio (95%-KI)	Neg. Likelihood Ratio (95%-KI)
<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

7.3 Screening für Totgeburten

7.4 Prävention von Präeklampsie und Wachstumsrestriktion

Schwangere mit einem Präeklampsie-Risiko von $>1:100$ durch den Algorithmus der Fetal Medicine Foundation @11–13⁺⁶ SSW sollen ab sofort mit Aspirin 150 mg jeden Abend bis 36⁺⁰ SSW therapiert werden.

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1b, starker Konsens 12/12)

8 Screening für Frühgeburt @ 11–13⁺⁶ SSW

8.1 Screening

Ultraschall

Zervixlänge

Zervix-Elastografie

Die Detektionsrate der Frühgeburt durch die vaginale Ultraschallmessung der Zervix @11–13⁺⁶ SSW ist 54,5% (FPR 10%) für einen Cut-off von 28 mm.

Die Elastografie der vorderen Muttermundslippe hat eine höhere OR (53,8) als die Zervixlänge und -weite.

(Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 1b, starker Konsens 11/11)

Biochemische Marker

Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A)

Freies beta-HCG (f-βHCG)

Placental Growth Factor (PLGF)

Placenta Protein 13 (PP13)

Vitamin D

Das PAPP-A, f-βHCG, PLGF und PP13 @11–13⁺⁶ 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⁺⁶ SSW erhöht nicht das Risiko für Frühgeburt.

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1a, starker Konsens 11/11)

Maternale und sonografische Parameter

Mütterliche Hämodynamik

Bakterielle Vaginose

8.2 Ersttrimester Prävention und Therapie von Frühgeburten @11–13⁺⁶ SSW

Progesteron (vaginal, i. m., oral)

Schwangeren nach Frühgeburt, Blutung oder verkürzter Cervix kann im ersten Trimenon orales oder vaginal mikronisiertes Progesteron angeboten werden.

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1a, starker Konsens 11/11)

Aspirin

Cerclage

Früher totaler Muttermundverschluss (fTMMV)

Pessar

8.3 Ersttrimester-Screening für Spätgeburt @ 11–13⁺⁶ SSW

9 Screening für Abnormal Invasive Placenta (AIP) und Placenta Accreta Spectrum (PAS) @ 11–13⁺⁶ SSW

9.1 Narbenschwangerschaft und Plazentaanomalien

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

Bei Indikation für ein Screening für AIP/PAS zwischen 11–13⁺⁶ SSW sollte auf folgende Parameter geachtet werden:

- Sectionarbe nicht darstellbar
- Unterbrechung der Blasenwand
- dünnes retroplazentare Myometrium
- intraplazentare Lakunen
- retroplazentarer arterieller trophoblastischer Blutfluss
- irreguläre Plazentagefäße

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1b, starker Konsens 11/11)

10 Screening für Insertio velamentosa und Vasa praevia @ 11–13⁺⁶ SSW

10.1 Insertio velamentosa und Vasa praevia

Bei tiefer Insertion der Nabelschnur im ersten Trimenon *sollte* im ersten und frühen zweiten Trimenon ein Screening mit vaginalen Ultraschall und Farb-Doppler für Vasa praevia erfolgen.

(Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1b, starker Konsens 11/11)

11 Screening für Diabetes mellitus und LGA @ 11–13⁺⁶ SSW

11.1 Ersttrimester-Screening für abnormalen Glukosemetabolismus

11.2 Screening für GDM/iGDM @ 11–13⁺⁶ SSW

Wird ein GDM-Screening im ersten Trimester durchgeführt, *soll* dies durch einen 75-g-oGTT erfolgen.

(Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 1b, starker Konsens 10/10)

11.3 Screening für Typ 1 Diabetes mellitus @ 11–13⁺⁶ SSW

11.4 Screening für LGA-Feten (nicht diabetisch) @ 11–13⁺⁶ SSW

Ein LGA-(Makrosomie-)Screening im ersten Trimenon sollte durchgeführt werden, wenn:

- bereits ein Kind mit Makrosomie geboren wurde
- andere Risikofaktoren für ein LGA vorliegen.

(Empfehlungsgrad EK, starker Konsens 10/10)

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. 35% der LGA-Feten für eine FPR von 10% erkannt.

(Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 1b, starker Konsens 9/9)

Ein LGA-(Makrosomie-)Screening beginnend im ersten Trimenon *kann* durch mütterliche Faktoren und serielle Biometrie erfolgen.

Die Berücksichtigung von Biomarkern erhöht die DR nicht.

Das Screening basierend auf den mütterlichen Faktoren hat eine DR von 44% für eine FPR von 10%.

Wird zusätzlich eine Biometrie zu den Zeitpunkten 19–24, 30–34 und 35–37 SSW durchgeführt, sind die entsprechenden DR 51%, 56% und 73% für eine FPR von 10%.

(Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 2b, starker Konsens 10/10)

11.5 Frühe Intervention des GDM < 20 SSW

12 Wichtige Forschungsfragen

Gestationsdiabetes mellitus

13 Appendix

13.1 Zehn goldene Regeln im Umgang mit NIPT [355]

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 [355].

Diese sind wie folgt:

1. NIPT erfordert eine ärztliche Aufklärung und genetische Beratung nach Gendiagnostikgesetz (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 Ultraschalluntersuchung, idealerweise vor der Blutabnahme und nach 12 SSW.
4. Bei sonografisch 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. schwangerschaftsspezifische 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 Fetus 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 [356]

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 einen Screening-Test mit einer Detektions- und Falsch-positiv-Rate 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 Ultraschalluntersuchung 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 sonografische Befund bestimmt den Abklärungsmodus

Die im Rahmen der cfDNA-Analyse ausgewerteten schwangerschaftsspezifischen DNA-Fragmente entstammen primär der Plazenta. Dies sollte bei der Auswahl der diagnostischen Punktion (Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie) berücksichtigt werden. Zeigen sich bei der Ultraschalluntersuchung 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 schwangerschaftsspezifischen DNA-Anteil („Fetal Fraction“, FF) kann nach etwa 2 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.

14 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

14.1 Leitlinienkoordinator/Ansprechpartner

Leitlinienkoordinator:

Univ.-Prof. Dr. med. Constantin von Kaisenberg

Leitliniensekretariat:

Univ.-Prof. Dr. med. Constantin von Kaisenberg

Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe & Reproduktionsmedizin

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Str. 1

30625 Hannover

Tel.: 0176 1532 3454, 0511 532 6040

Fax: 0511 532 8004

E-Mail: vonkaisenberg.constantin@mh-hannover.de

14.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (► Tab. 14, Abb. 8)

► Tab. 14 Mitglieder der Leitliniengruppe.

Mandatstragende	Fachgesellschaft/Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. Constantin von Kaisenberg	DEGUM	gesamter Zeitraum
Prof. Dr. Peter Kozlowski	DEGUM	gesamter Zeitraum
Prof. Dr. Oliver Kagan	DGGG	gesamter Zeitraum
Prof. Dr. Markus Hoopmann	DGGG	gesamter Zeitraum
PD Dr. Kai-Sven Heling	DGPM	gesamter Zeitraum
Prof. Dr. Rabih Chaoui	DGPGM	gesamter Zeitraum
Prof. Dr. Philipp Klaritsch	ÖGGG	gesamter Zeitraum
Prof. Dr. Barbara Pertl	ÖGUM	gesamter Zeitraum
PD. Dr. Tilo Burkhardt	SGUMGG	gesamter Zeitraum
Prof. Dr. Sevgi Tercanli	SGGG	gesamter Zeitraum
Dr. Jochen Frenzel	BVF	bis Dezember 2022
weitere Teilnehmende	Funktion u. Fachgesellschaft/Organisation	Zeitraum
Frau Dr. med. Christine Mundlos	ACHSE	27.5.2023
Frau Dr. Monika Nothacker	AWMF	gesamter Zeitraum



► Abb. 8 Guideline Group.

14.3 Patientinnen/Bürgerinnenbeteiligung

Frau Dr. med. Christine Mundlos, M.Sc., Stellv. Geschäftsführerin, ACHSE Lotsin für Ärzte und Therapeuten (Leiterin ACHSE Wissensnetzwerk und Beratung) wurde angefragt und hat in der Leitliniensitzung über Chromosomenstörungen am 27.5.2023 teilgenommen.

14.4 Methodische Begleitung

Bei der Erstellung wurde die Leitlinie durch Frau Dr. Monika Nothacker sowie Herrn Prof. Dr. Constantin von Kaisenberg, AWMF Leitlinienberater, methodisch begleitet.

15 Informationen zu dieser Leitlinie

15.1 Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 1.1 vom 27.02.2013).

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

15.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

Die Gliederung und Überschriften zu dieser LL wurde aus der ISUOG Practice Guideline: performance of the 11–14 week ultrasound scan übernommen und modifiziert (Bilardo et al., 2023). Die PICO-Fragen wurden durch eine systematische Literaturrecherche beantwortet, die gefundenen Studien wurden in Evidence Tables übernommen. Die Bewertung der Qualität der Studien wurde für die Erstellung der Handlungsanweisungen und Hintergrundtexte berücksichtigt. Eine ausführliche Beschreibung zur Recherche und Auswahl der Evidenz finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie. Dort sind die PICO-Fragen dargestellt.

https://register.awmf.org/assets/guidelines/085-002m_S2e_Ersttrimester-Diagnostik-Therapie@11-13_6_Schwangerschaftswochen_2024-01_1.pdf

15.3 Kritische Bewertung der Evidenz

Die Ergebnisse der Analyse zu den jeweiligen Inhaltspunkten wurden in tabellarischer Kompaktform dargestellt. Die Formvorlagen entsprechen den Vorgaben der internationalen Arbeitsgruppe Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) bzw. des Guidelines International Network in einer modifizierten deutschen Version der AWMF vom 20.07.2011. Die Details der Bewertungen zu den jeweiligen Inhaltspunkten sind im Methodenreport geschildert.

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach den Richtlinien des Centre for Evidence-Based Medicine der Universität Oxford (The Oxford 2011 Levels of Evidence). Diese Richtlinien enthalten Bewertungsklassifikationen für verschiedene Arten von Studien. In dieser Recherche wurden die Evidenzklassifikationen für *diagnostische* und *therapeutische* Studien verwendet.

Bei der Bewertung von *systematischen Reviews* und *Metaanalysen* wurde besonders Wert auf die Qualität der eingeschlossenen Studien gelegt. In denjenigen Fällen, für die die Autoren selbst keine Bewertung durch anerkannte Richtlinien vorgenommen hatten (QUADAS, QUIPS, Cochrane, Newcastle-Ottawa, STROBE, AMSTAR etc.), wurde die Studienqualität mithilfe der OXFORD-Kriterien bewertet. Die Sequenz der Literatursuche wurde in einem PRISMA-Diagramm beschrieben.

Randomisiert kontrollierte klinische Studien (RCT) wurden nach GRADE bewertet. Die Bewertungen wurden nach PICO-Fragen/ Interventionen gruppiert. Soweit möglich erfolgte innerhalb einer PICO-Frage eine Bündelung der analysierten Studien nach Outcomes. Eine GRADE-Bewertung erfolgte bei allen RCTs, auch wenn diese Teil von systematischen Reviews und Metaanalysen waren.

In der Praxis wurde nur eine Bewertung nach OXFORD vorgenommen, da praktisch alle Studien diagnostische Studien waren (► **Tab. 15**).

► **Tab. 15** Qualitätskriterien (GRADE) für RCTs.

Qualitätskriterien (GRADE) für RCTs	inhaltliche Aspekte
Bias-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> keine Verblindung unvollständige Berichterstattung (Protokollabweichungen, Probandenausfall) selektive Outcome-Berichterstattung frühe Beendigung (< 200 dichotome bzw. < 500 kontinuierliche Events) nicht validierte Methoden zur Outcome-Erfassung (Befragung, Surrogat-Endpunkte) Rekrutierungs-Bias (Verschiebung von Probanden zwischen Testgruppen) Übertragung von Effekten bei Cross-over-Studien-design
Inkonsistenz	<ul style="list-style-type: none"> breite Streuung der Messergebnisse zwischen den Studien keine Überlappung der Konfidenzintervalle zwischen den Studien inkonsistente Signifikanzwerte (grenzwertige p-Werte)
Indirektheit	<ul style="list-style-type: none"> unterschiedliche bzw. heterogene Studienpopulationen unterschiedliche Interventionen unterschiedliche klinische Endpunkte indirekte Vergleiche (z. B. zu historischen Daten, Allgemeinpopulation)
Ungenauigkeit	<ul style="list-style-type: none"> < 300 dichotome Events, < 400 kontinuierliche Events grenzüberschreitende Konfidenzintervalle Nichterreichen der kalkulierten Stichprobenstärke (underpower) kleine Stichproben bzw. geringe Zahl von Zielevents (z. B. Mortalität)
Publikations-Bias	<ul style="list-style-type: none"> vorläufige Ergebnisse Nichtveröffentlichung negativer Ergebnisse Veröffentlichung in Journals mit nicht überzeugender Reputation

Die Kohorten- und Beobachtungsstudien wurden nach OXFORD-Kriterien in Evidenztabellen zu einzelnen PICO-Fragen bewertet. Studien, die als Bestandteile von systematischen Reviews und Metaanalysen fungieren, wurden keiner gesonderten Bewertung unterzogen. Entsprechend wurden die Literaturverzeichnisse zu jeder PICO-Frage, wie folgt, organisiert: a) Referenzliste der in Evidenztabellen bewerteten Studien und b) Referenzliste der Studien, die in systematischen Reviews und Metaanalysen analysiert wurden.

15.4 Konsensfindung

Es wurde in einem Online-Abstimmungsverfahren eine Vorabstimmung der Handlungsanweisungen und Hintergrundtexte durchgeführt. War der Konsens >95%, erfolgte keine weitere Abstimmung. War dies nicht der Fall, wurde unter neutraler Moderation während einer Onlinesitzung oder Präsenzveranstaltung eine erneute Abstimmung durchgeführt.

15.5 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

Festlegung des Empfehlungsgrades

Neben der methodisch aufbereiteten Evidenz wurden bei der Graduierung der Empfehlung die klinische Erfahrung und die Patientenpräferenz berücksichtigt. Zusätzlich wurden weitere Kriterien wie Konsistenz der Studienergebnisse; klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken; Nutzen-Schaden-Verhältnis; ethische, rechtliche, ökonomische Verpflichtungen; Patientenpräferenzen; Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem, Umsetzbarkeit im Alltag/in verschiedenen Versorgungsbereichen bei der Graduierung der Empfehlung berücksichtigt.

In ▶ **Tab. 16** ist die verwendete Empfehlungsgraduierung dargestellt.

▶ **Tab. 16** Beispiel 1: 3-stufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol (fakultativ)
A	starke Empfehlung	soll/soll nicht	↑↑/↓↓
B	schwache Empfehlung	sollte/sollte nicht	↑/↓
0	Empfehlung offen	kann erwogen/verzichtet werden	⇔

Feststellung der Konsensstärke

Die Konsensstärke wurde gemäß ▶ **Tab. 17** klassifiziert.

▶ **Tab. 17** Feststellung der Konsensstärke.

Klassifikation der Konsensstärke	
starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigte
Konsens	> 75–95% der Stimmberechtigte
mehrheitliche Zustimmung	> 50–75% der Stimmberechtigte
keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% der Stimmberechtigte

16 Redaktionelle Unabhängigkeit

16.1 Finanzierung der Leitlinie

Die DEGUM hat diese LL mit 25000,- € und die DGGG mit 5000,- € unterstützt.

Diese Gelder wurde fast ausschließlich für die Durchführung der systematischen Literaturrecherche und Evidenzbewertung benötigt.

Die Besuche für die Präsenzmeetings in der Repräsentanz der DEGUM wurden durch die entsendenden Fachgesellschaften bezahlt.

16.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Mitglieder der LL-Gruppe haben eine Interessenkonfliktklärung abgegeben. Hier wird auf Appendix 5 Conflict of Interest (Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten) im Methodenreport verwiesen.

Die Interessenkonfliktklärungen wurden durch Frau Dr. Monika Nothacker sowie dem LL-Koordinator Prof. Dr. Constantin von Kaisenberg gemeinsam durchgesprochen und bewertet.

Bei thematischem Bezug zur Leitlinie wurden Vorträge für die Industrie als gering (führt zur Limitierung von Leitungsfunktion), Berater- und Gutachtertätigkeit/Drittmittelforschung als moderat (führt zur Stimmenthaltung) und Eigentümerinteressen wie Patente sowie eine überwiegende Tätigkeit für die Industrie als hoch zu kategorisieren (keine Teilnahme an thematisch relevanten Beratungen und keine Abstimmung). kein: 5/12; gering: 6/12; moderat: 2/12; hoch: 0/12.

Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsenskonferenz und eine öffentliche Konsultationsfassung gewertet werden.

17 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Eine externe Begutachtung erfolgte in Form einer öffentlichen Konsultation über 4 Wochen auf der Website der AWMF. Nach Abschluss der Frist wurden alle eingegangenen Kommentare gelesen. Falls neue Studien und hochwertige Evidenz vorgetragen wurden, wurden Handlungsempfehlungen/Hintergrundtexte erneut in der Leitliniengruppe besprochen, und, wo erforderlich, angepasst. Dieser Prozess ist zudem Gegenstand des Leitlinienreports.

Die Leitlinie wurde im Zeitraum vom 01.10.2023 bis zum 31.12.2023 von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

18 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 01.01.2024 bis zum 31.12.2028 (5 Jahre) gültig. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen; bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Hinweis

Die Leitlinie wird gleichzeitig in den offiziellen Zeitschriften beider Fachgesellschaften (d.h. Geburtshilfe und Frauenheilkunde für die DGGG und Ultraschall in der Medizin/European Journal of Ultrasound für die DEGUM) veröffentlicht.

Interessenkonflikt

s. a. Langversion der Leitlinie: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/085-002>

Literatur

s. a. Langversion der Leitlinie:
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/085-002>